FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

139

L'INSULINÉMIE DANS LE DIABÈTE ET LES OBÉSITÉS

(Dosage radio immunologique au cours de 250 explorations dynamiques)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 5 Octobre 1966

par

Philippe VAGUE

né le 18 Février 1938 à Marseille

Interne des Hôpitaux de Marseille
Licencié es Sciences

Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

M. le Professeur J. OLMER, *Président*

MM. les Professeurs A.-M. RECORDIER
R. DEPIEDS
R. SIMONIN
J.-L. CODACCIONI
Assesseurs

IMPRIMERIE GÉNÉRALE DE PROVENCE
16, RUE DES CONVALESCENTS - MARSEILLE

1966

L'INSULINÉMIE DANS LE DIABÈTE ET LES OBÉSITÉS

(Dosage radio immunologique au cours de 250 explorations dynamiques)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545823_0055

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

L'INSULINÉMIE DANS LE DIABÈTE ET LES OBÉSITÉS

(Dosage radio immunologique au cours de 250 explorations dynamiques)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 5 Octobre 1966

par

Philippe VAGUE

né le 18 Février 1938 à Marseille

Interne des Hôpitaux de Marseille
Licencié es Sciences

Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

M. le Professeur J. OLMER, *Président*

MM. les Professeurs A.-M. RECORDIER
R. DEPIEDS
R. SIMONIN
J.-L. CODACCIONI
Assesseurs

IMPRIMERIE GÉNÉRALE DE PROVENCE
16, RUE DES CONVALESCENTS - MARSEILLE

1966

Travail de la Clinique Endocrinologique de la Faculté de Médecine de Marseille **(Professeur Jean VAGUE)** *et du Laboratoire d'Immunochimie de l'Hôpital Nord* **(Professeur Raymond DEPIEDS).**

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : G. MORIN. *Assesseur :* J. LAMY.

Attaché principal, Chef des Services administratifs : P. MOUCHET.

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs honoraires

MM. MONGES, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI, de VERNEJOUL, GIRAUD, MERCIER, MARONNEAUD.

Professeurs titulaires de Chaires

	MM. :
Anatomie	GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Virologie	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique et Hydrologie	PASTOR
Chimie biologique	DERRIEN
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	LENA
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	SALMON
Clinique de Chirurgie thoracique	DOR
Clinique dermatologique	HADIDA
Clinique d'Endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique médicale	N...
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale thérapeutique et des maladies du sang	OLMER
Clinique des Maladies infectieuses	RAYBAUD
Clinique des Maladies des Voies digestives et de la Nutrition	MONGES H.
Clinique médicale infantile	BERNARD R.
Clinique de Neurologie	BOUDOURESQUES
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique psychiatrique	SUTTER
Clinique pneumo-phtisiologique	CHARPIN
Clinique rhumatologique	RECORDIER
Clinique stomatologique	N...
Clinique urologique	DUCASSOU
Electroradiologie	LEGRE
Histologie et Embryologie	PICARD
Histologie et Embryologie	STAHL
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	N...
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	GRANJON
Pathologie interne	MOUREN
Pharmacie chimique et Toxicologie	N...

Pharmacie galénique	BERNARD P.
Pharmacologie pharmaceutique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physiopathologie des Voies respiratoires	LAVAL
Physique	DUBOULOZ
Physique médicale	ROUX
Thérapeutique	PIERI
Zoologie et Microbiologie	GREBUS

Professeurs titulaires à titre personnel

MM. BOURGEON René	Chirurgie.
FARNARIER	Ophtalmologie.
HOUEL	Chirurgie thoracique et Chirurgie du Cœur.
IMBERT	Chirurgie générale.
JAHIER	Obstétrique et Gynécologie.
LAFFARGUE	Anatomie pathologique.
MERCIER J.	Pharmacodynamie et Biologie humaine.
ORSINI	Pédiatrie.
PAYAN	Anatomie pathologique.
SERAFINO	Chirurgie.
TAMALET	Microbiologie.
TISSIE	Oto-rhino-laryngologie.
VIALA	Toxicologie.

Professeurs sans Chaire

MM. DEPIEDS, DESANTI, CRISTAU, GEVAUDAN, CORRIOL.

Maîtres de Conférences agrégés

MM. ARDISSON	MM. FRANÇOIS	MM. MURATORE
ARNOUX A.	FOURNIER	NICOLI
BARET	GARCIN	PLASSE
BATTESTI	GASCARD	RAYBAUD C.
BERNARD P.-M.	GAUTHIER	REYNAUD
BIMAR	GAYTE-SORBIER	RICHAUD
BOUYALA	GIRAUD F.	RICHELME
BUISSON	GHIGLIONE	ROLLAND
BUREAU	GRIMAUD	SALAMON
CARCASSONNE M.	GUERINEL	SARACCO
CLAUSTRE	HUGUET	SEITE
CHEVROT	IMBERT Paul	SERMENT
CODACCIONI	ISEMEIN	SOULAYROL
COMBALBERT	Mme JOUVE	SPITALIER
COURBIER	MM. JULLIEN	TARANGER
CREVAT	KAPHAN	TATOSSIAN
DALMAS	LANZA Maurice	TOGA
DELMONT	LOUCHET	VITRY
DOR	MONGIN	ZWIRN
DUMON	MONTIES	

Agrégés en exercice

MM. BERARD	MM. GARES	MM. RUF
BREMOND	GERARD	SARLES
BRICOT	JEAN	SIMONIN
CARCASSONNE Y.	LACHARD	TEMIME
CASANOVA	MICHOTEY	TRIFAUD
COIGNET	MONGES André	
COMITI	REBOUD	

Agrégés libres

MM. BERTHIER	MM. DEVIN	MM. OLLIVIER
BOURRET	FIGARELLA	OURGAUD
CHAUVIN	GAMBARELLI	PAOLI

A DANIELE, MA FEMME, ET A MON FILS

A MES PARENTS

Cette thèse leur est dédiée pour le climat de travail et de joie de vivre qu'ils ont créé, tout autant que pour l'affection dont ils m'entourent.

Que l'intelligence éclectique, le sens de l'humain et l'enthousiasme dynamique de mon père aient pesé lorsque j'ai dû choisir un patron, nul n'en doutera. Il a inspiré et dirigé ce travail ; si sa position ne lui permet pas de le juger officiellement, je sollicite néanmoins son indulgence.

A MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Jean OLMER

Professeur de Clinique Médicale Thérapeutique et des Maladies du Sang
Médecin des Hôpitaux

J'ai passé un an sous votre férule. Frappé dès l'abord par la rigueur de votre discipline personnelle, j'ai compris le respect et l'admiration que vous inspirez à la totalité de l'équipe soulevée par votre dynamisme. Vous le mettez au service de toutes tâches, de l'enseignement le plus élémentaire au réconfort, si difficile dans cette spécialité qui est la vôtre, d'une famille.

Vous m'avez enseigné l'art d'une médecine clinique précise et efficace qu'autorisent seules de vastes connaissances et une profonde compréhension du malade.

Soyez assuré de ma reconnaissance pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider le jury de cette thèse où je vous prie de trouver le témoignage de ma respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur A.-Maurice RECORDIER

Professeur de Clinique Rhumatologique
Médecin des Hôpitaux

Vous avez fondé la Diabétologie marseillaise, et votre enseignement riche d'une prestigieuse expérience est unanimement apprécié.

C'est pourquoi je regretterai toujours de n'avoir pu transgresser la règle de l'unité de lieu et d'être resté esclave d'un laboratoire dont l'horaire matinal ne tolérait pas l'éloignement qui m'eut permis de bénéficier de vos connaissances et de votre esprit de finesse.

Vous avez néanmoins accepté de juger ce travail, j'espère que vous voudrez bien le considérer comme le témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Raymond DEPIEDS

Biologiste des Hôpitaux
Directeur du Laboratoire de Microbiologie et d'Immunochimie de l'Hôpital Nord

Votre part a été grande dans ce travail, sans vous il n'aurait pu être réalisé.

Avec sympathie et dévouement, vous m'avez initié aux sciences biologiques, me conseillant patiemment dans les grandes lignes comme dans les détails. J'ai pu, au cours de ces heures passées ensemble, me pénétrer du sens de l'exactitude et de la rigueur expérimentale, de celui de la netteté et du mot juste, qualités que vous incarnez si bien, alliées à une vision claire des problèmes d'ensemble.

J'espère pouvoir profiter encore de votre enseignement et vous assure, pour ce qui est fait et reste à faire, de ma respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé Roland SIMONIN

Médecin des Hôpitaux

Votre intelligence aiguë et cette perspicacité tant clinique que psychologique qui vous vaut l'attachement et l'admiration de vos assistants comme de vos malades m'ont fait tout particulièrement apprécier les six mois passés sous votre maîtrise.

L'étendue si vaste de vos connaissances endocrinologiques, la gentillesse et l'a-propos avec lesquels vous les dispensez vous ont valu ma respectueuse reconnaissance.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse et vous prie de l'accepter comme un témoignage de ma gratitude et de mon admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé Jean-Louis CODACCIONI

Médecin des Hôpitaux

M'initiant à l'endocrinologie et à la recherche clinique, avant que d'être un "professeur" vous étiez déjà un maître. J'ai toujours apprécié que les faits, pour vous, passent avant les hypothèses, assurant la validité de vos raisonnements. Cette objectivité et un sens de l'utile, alliés à une intelligence méditerranéenne, évoluant sans peine de la truffe d'un setter à la palette moderne, font votre enseignement aussi agréable que fructueux.

Vos conseils sont toujours bien venus dans l'édification de ce travail et, de même que vous connaissez mon attachement, sachez combien je souhaite que nous continuions à faire une équipe aussi solide qu'unie.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur J. DOR

Monsieur le Professeur J. FIGARELLA

Monsieur le Professeur A. JOUVE

Monsieur le Professeur A. CREMIEUX *(in memoriam)*

dont j'ai eu l'honneur d'être l'externe.

Monsieur le Professeur E. GASCARD

Monsieur le Professeur G. DUMON

Monsieur le Professeur P. GIRAUD

Monsieur le Professeur R. POINSO *(in memoriam)*

Monsieur le Professeur J. VAGUE

Monsieur le Professeur R. BERNARD

Monsieur le Professeur J. OLMER

Monsieur le Professeur A. MONGES

dont j'ai eu l'honneur d'être l'interne.

A Monsieur le Professeur Agrégé Pierre BERNARD

Médecin des Hôpitaux

J'ai bénéficié, au cours de réunions vespérales et sympathiques, de votre enseignement amical éclairé par une vaste culture et dispensé de façon aussi lumineuse que brillante.

Je vous en exprime ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur Maurice TEITELBAUM

Bien des chiffres sont passés entre ses mains. Il les a traités avec sa gentillesse habituelle. Avec toute mon amitié je lui exprime ma reconnaissance.

A Monsieur J. FONDARAI

Docteur en Pharmacie

Il m'a aidé dans l'analyse statistique. Je l'en remercie vivement.

A Monsieur le Docteur Jean NICOLINO

Ses conseils tant cliniques qu'amicaux m'ont toujours été d'une grande utilité. Il connaît mon amitié.

A Monsieur Gaston BŒUF

Il est grandement responsable de la partie technique de ce travail. Nos deux thèses se complètent, mais la sienne m'était indispensable.

A CEUX QUI M'ONT PREPARE AUX CONCOURS

Monsieur le Docteur CASTERET

Monsieur le Docteur LEGRE

Monsieur le Professeur Agrégé GARCIN

Monsieur le Professeur Agrégé SERRADIMIGNI

Monsieur le Professeur Agrégé GIRAUD

Monsieur le Professeur Agrégé DELMONT

Monsieur le Professeur Agrégé DOR

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE DIT « DE L'INSULINEMIE »

AUX SECRETAIRES ET INFIRMIERES
DE LA CLINIQUE ENDOCRINOLOGIQUE

Il nous est agréable d'adresser nos remerciements aux laboratoires NOVO et ARON qui nous ont aidé dans l'impression de cette thèse.

INTRODUCTION

Les problèmes soulevés par la diabétologie se déplacent sur la trame de l'histoire naturelle du diabète, tandis que les techniques d'étude progressent. L'hyperglycémie a progressivement perdu sa place dans les préoccupations des diabétologues et, si elle reste l'élément le plus banal, elle ne peut être considérée comme la manifestation initiale ni même la plus redoutable du diabète. Aux deux pôles dans le temps de la maladie, pathogénie du diabète d'une part, prévention et traitement des complications tardives de l'autre, font l'objet de la majorité des recherches actuelles.

Deux aspects du problème de cette pathogénie ont particulièrement bénéficié, jusqu'à présent, de la mise au point du dosage de l'insuline plasmatique, sans que pour cela les solutions définitives paraissent plus proches. Les différences physiopathologiques entre les diverses formes cliniques peuvent être mieux saisies, les relations entre diabète et obésité approchées davantage.

On sait depuis longtemps que l'impossibilité de maintenir un équilibre glycémique correct ne relève pas toujours d'une insuffisance absolue du pancréas endocrine, que certains diabètes expérimentaux sont causés par une résistance à l'insuline, la fonction pancréatique étant normale ou même exagérée. Dans le diabète gras, une mauvaise utilisation et un gaspillage du sucre s'accompagnent d'un anabolisme et d'une lipogénèse actifs. La cétose y est rare, l'insulinothérapie inutile. Ceci suggère la persistance de fonctions pancréatiques normales ou supranormales face à une résistance partielle à l'insuline. Cette hypothèse a été confirmée par les dosages de l'insuline circulante, et ceux-ci mettent l'accent d'autre part sur la responsabilité des facteurs pancréatiques et extra-pancréatiques dans les différentes phases évolutives du diabète gras.

Les relations entre diabète et obésité sont statistiquement simples, le diabète de l'adulte est très fréquemment précédé d'obésité, l'obésité souvent compliquée de diabète. Mais le problème se complique quant à savoir

quels obèses seront diabétiques, quelles sont les relations causales entre obésité et diabète. La mise en évidence, dans certains cas d'obésité sans diabète, d'anomalies de la sécrétion pancréatique semblables à celles rencontrées dans le diabète gras, à savoir un hyperinsulinisme, permet une étude plus serrée des chaînons reliant l'obésité au diabète.

Après avoir rappelé les principes des méthodes de dosage de l'insulinémie, nous analyserons les résultats obtenus chez les sujets normaux, dans le diabète, l'obésité sans diabète et nous essaierons d'étudier quelques-uns des facteurs associés à l'hyperinsulinisme chez les obèses.

Les méthodes de dosage de l'insuline

En raison de la concentration plasmatique très faible de l'insuline, les techniques chimiques classiques sont exclues et l'on utilise l'activité biologique de l'hormone ou plus récemment les propriété antigéniques puisqu'il s'agit d'un polypeptide.

Méthodes biologiques

L'activité de l'insuline peut être mise en évidence *in vivo* ou *in vitro*.

1° *In vivo :* On utilise l'action hypoglycémiante de l'insuline. Cette méthode est employée pour effectuer l'étalonnage des préparations commerciales. Dans le cas du dosage de l'insuline dans les milieux biologiques, les quantités à mesurer étant très petites, il est nécessaire de rendre l'animal plus sensible par hypophysectomie et surrénalectomie : la destruction simultanée de son pancréas endocrine par l'alloxane élimine toute interférence de l'insuline endogène (23). Ces techniques, les premières utilisées pour mesurer l'activité insulinique du plasma, ne sont plus employées en raison de l'extrême difficulté des opérations préliminaires et de leur précision insuffisante.

2° *In vitro :* Les méthodes *in vitro* sont fondées sur le fait que l'insuline stimule l'utilisation du glucose par les tissus. Soit un milieu d'incubation enrichi en glucose et dont la tension en CO^2 et en O^2 est déterminée ; on place dans ce milieu un fragment de tissu animal (musculaire ou adipeux) et une certaine quantité d'insuline. On constate que « l'utilisation » du glucose par le tissu est proportionnelle à cette quantité d'insuline. (Une série d'expériences similaires où seule change la quantité d'insuline permet d'établir une courbe de référence.) Si on rem-

place l'insuline par du sérum humain, la mesure du catabolisme du glucose permet de déterminer « l'activité insulinique » de ce sérum. Le catabolisme du glucose peut être évalué par la mesure :

a) De l'appauvrissement en glucose du milieu (218) ;

b) De la production de glycogène par le tissu (94) ;

c) Du dégagement de CO^2 (160).

On peut également choisir comme critère l'incorporation d'acides aminés dans le muscle en l'absence de glucose (123).

Une grande prudence est nécessaire dans la comparaison des résultats fournis par les méthodes biologiques avec ceux obtenus par les méthodes immunologiques exposées ci-dessous.

Les premières dosent une activité insulinique plasmatique, ne relevant sans doute pas de l'action de la seule insuline ; les deuxièmes, une activité antigénique qui a peut-être une distribution différente de l'activité biologique.

Méthodes immunologiques

Elles sont basées sur les propriétés antigéniques des hormones polypeptidiques. Certaines utilisent l'inhibition de l'hémaglutination (158) mais des impuretés peuvent interférer dans la réaction.

La méthode radio-immunologique imaginée et développée par Berson et Yalow (18 - 234) a pour elle l'avantage de la spécificité et d'une sensibilité élevée. Une analyse critique, à laquelle nous nous référons, en a été récemment faite en langue française par Derot, Rosselin et coll. (51). Cette méthode repose sur deux éléments :

1° Le pouvoir antigénique de l'insuline permet la production d'anticorps par injections répétées d'insuline animale au cobaye. On sélectionne les sérums de cobaye contenant des anticorps quantitativement et qualitativement convenables. La propriété que possèdent les anticorps anti-insuline de porc de réagir de manière très voisine avec les insulines humaine et de porc permettra la réalisation du dosage. Les anticorps réagissent avec l'hormone antigénique selon une réaction dont l'équilibre dynamique obéit à la loi d'action de masse, pour former un complexe hormone-anticorps-antihormone.

Si la quantité d'anticorps est constante et si l'on se place dans des conditions telles que ces anticorps soient saturés, la quantité d'hormone complexée sera fixe quelle que soit la concentration de l'hormone dans le milieu.

2° Une quantité constante d'insuline animale marquée par l'iode 131 est utilisée. L'hormone marquée obéit à la loi de dilution isotopique lorsqu'elle est introduite dans une solution d'insuline non marquée. En présence d'hormone animale marquée et d'insuline humaine non marquée, l'anticorps se liera à chacune d'entre elles et la quantité d'hormone iodée liée diminuera au fur et à mesure de l'augmentation de la quantité d'hormone non marquée.

Si T est la quantité totale d'insuline iodée, B (bound), la quantité d'insuline iodée liée à l'anticorps, F (free), la quantité de cette même insuline restée libre, le rapport B/F ou B/T diminuera en fonction de l'augmentation de la quantité totale d'insuline introduite dans la réaction (T + insuline à doser).

On peut donc définir, pour chaque solution d'insuline non marquée de concentration variable, un rapport B/T (radioactivité liée à l'anticorps sur radioactivité totale) ou B/F (radioactivité liée sur radioactivité libre).

La détermination du rapport B/F ou B/T nécessite la séparation du complexe, de l'hormone restée libre. Ceci a été réalisé par Yalow et Berson (234) en utilisant une chromato-électrophorèse sur papier. Cette méthode permet l'analyse la plus fine des différents aspects de la réaction. Des modifications utilisent la précipitation secondaire du complexe suivant différentes techniques et notamment par un sérum de lapin antigamma globuline de cobaye, c'est la technique dite pour cela à deux anticorps, mise au point par Hales et Randle (80). C'est cette méthode que nous avons utilisée, les modalités en sont rapportées dans la thèse de G. Bœuf (21) en collaboration de qui ce travail a été réalisé.

On établit ensuite une courbe standard avec des quantités croissantes et connues d'insuline non marquée en déterminant pour chaque concentration le rapport B/F (234) ou encore Bi/Bo (80), Bi étant la radioactivité précipitée en présence d'insuline à doser, Bo la radioactivité précipitée en l'absence d'insuline non marquée.

La sensibilité, définie par la plus petite quantité d'insuline non marquée susceptible de modifier le degré de liaison de l'anticorps avec l'insuline marquée, est suffisante pour déceler les faibles quantités d'insuline

présentes dans le plasma, de l'ordre de 25 micro. Unités par millilitre (micro. U/ml) ou 10^{-12} g/l.

La spécificité de la méthode a été établie avec certitude par YALOW et BERSON (234), particulièrement en ce qui concerne le problème de la similitude entre l'hormone endogène plasmatique et l'insuline cristallisée extraite de pancréas humains, utilisée comme standard.

La méthode radio-immunologique dose l'insuline libre dans le plasma, migrant avec une mobilité comparable à celle des alpha 1 globulines en électrophorèse. Sans entrer dans les controverses soulevées par le problème de l'existence d'une insuline liée à des protéines plasmatiques et alors inactive sur le muscle (4 - 146 - 17), signalons que l'insuline liée n'est pas radio-immunologiquement dosable directement ou après diverses manipulations ayant pour but de la libérer (17 - 35 - 103 - 126 - 177).

Il est évidemment nécessaire que les plasmas étudiés ne contiennent pas d'anticorps anti-insuline, ce qui interdit l'emploi de cette méthode sans précautions particulières (18) chez des sujets traités à l'insuline. En effet l'apparition d'anticorps est constante dans les deux mois qui suivent le début du traitement par une insuline d'origine animale (16 - 161).

Comme il est difficile de comparer les résultats obtenus par méthodes biologiques et radio-immunologique, et hasardeux de les interpréter en fonction les uns des autres, nous nous bornerons, ou presque, à l'étude de l'insulinémie dosée par méthode radio-immunologique, sachant bien cependant que c'est là se fermer une voie d'abord de la pathogénie du diabète.

Insulinémie et insulino-sécrétion

Le taux plasmatique de l'insuline peut être considéré comme un reflet correct de l'insulino-sécrétion. En effet, la concentration plasmatique dépend de la sécrétion pancréatique d'une part, de la sortie de l'insuline du plasma d'autre part. Cette sortie est en relation avec la dilution dans le volume de distribution et la dégradation de l'hormone dans laquelle le foie joue un rôle important.

La disparition de l'insuline du plasma a été étudiée par BERSON et YALOW en 1956 (16). Après injection d'insuline iodée traceuse, ces auteurs mesurent la radioactivité, soit de la fraction protéique du plasma, soit de l'insuline non altérée, isolée par radiochromatogramme. La disparition de l'insuline, initialement très rapide, se ralentit par la suite. Elle est la consé-

quence d'une part de la dilution en 30 à 45 minutes dans un volume apparent égal à 5 à 8 fois le volume plasmatique, d'autre part de la dégradation métabolique au taux moyen de 2 pour cent par minute, soit une demi-vie de 35 minutes environ chez l'homme, et ce indépendamment de la concentration de l'hormone dans de larges limites (16 - 237). Le rôle du foie a pu être précisé. Celui-ci prélève 50 à 60 pour cent de l'insuline qui le traverse qu'il s'agisse d'insuline exogène ou endogène secrétée sous diverses influences dont l'administration de tolbutamide.

La proportion d'insuline prélevée n'est pas modifiée par la concentration plasmatique de l'hormone (122 - 135 - 171).

Par ailleurs il est à noter qu'aucun allongement de la demi-vie n'a été observé chez les sujets normaux ou diabétiques non traités antérieurement par l'insuline (16). On peut donc admettre qu'il n'y a pas, pour une même sécrétion pancréatique, de facteurs physicochimiques capables de modifier les valeurs de l'insulinémie obtenues par dosage radio-immunologique chez des sujets non traités par l'insuline.

En résumé, et nous ne faisons que nous conformer à l'opinion de YALOW et BERSON (238), on peut raisonnablement considérer que les variations aiguës de l'insulinémie reflètent les variations de la sécrétion pancréatique bien qu'une proportionnalité totale ne soit pas assurée. Par ailleurs, étant donné la rapidité de disparition de l'insuline du plasma, seules les courbes d'insulinémie dont l'élévation est soutenue après stimulation pancréatique sont facilement interprétables, à moins que les dosages ne soient effectués à intervalles rapprochés.

CHAPITRE PREMIER

MÉTHODES, SUJETS EXPLORÉS

Nous verrons ici le protocole d'exploration des patients et celui des dosages, les caractéristiques cliniques et biologiques retenues chez chaque sujet.

A. — Les épreuves de stimulation de l'insulino-sécrétion.

Quel que soit l'intérêt des valeurs de base de l'insulinémie, comparées à celles de la glycémie, le matin à jeun, les explorations dynamiques majorent les différences obtenues entre divers sujets et permettent une analyse plus fine des relations entre l'insulinémie et la glycémie au cours d'une même épreuve. Divers moyens paraphysiologiques ou pharmaco-dynamiques permettent d'élever l'insulino-sécrétion (cf. chap. II).

Parmi eux, trois sont suffisamment normalisés et de mécanisme assez simple pour être, à l'heure actuelle, utilisables ; ce sont l'hyperglycémie provoquée orale, veineuse rapide et le test à la tolbutamide ; nous les avons choisis.

Ces épreuves sont réalisées après plusieurs jours d'un régime apportant au moins 250 g de glucides et n'ayant pas provoqué d'amaigrissement chez les obèses. Il a en effet été montré qu'une alimentation hypoglucidique perturbe les tests de tolérance au glucose (cf. p. 16).

Le matin, chez un sujet allongé, à jeun depuis la veille au soir, on place dans une veine antécubitale une aiguille de 12/10 mm dont la perméabilité est entretenue par une perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, d'environ 150 ml en 3 heures. Le sang est prélevé par cette aiguille après rejet du premier millilitre.

Ce processus ne modifie ni la glycémie ni l'insulinémie (fig. 1)

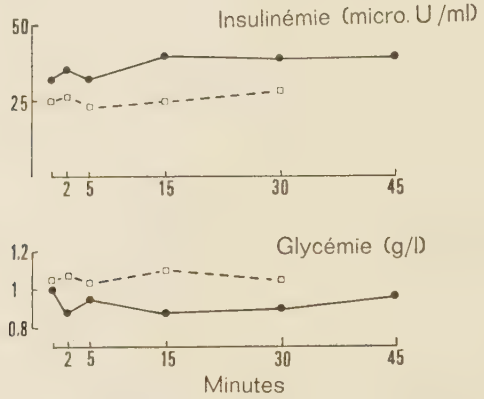


Fig. 1. — Glycémie et insulinémie lors d'une perfusion de ClNa à 0,9 % chez deux sujets.

— *L'hyperglycémie provoquée orale* (H.P.O.) est réalisée avec un gramme de glucose par kilo de poids, quantité diluée dans 200 à 300 ml d'eau. La quantité de glucose administrée par les différents auteurs est variable, 50 grammes pour Labbe et Boulin en 1932, 50 grammes par mètre carré de surface corporelle pour Derot (50), 1,75 gramme par kilo de poids idéal pour Fajans et Conn (64), 100 grammes pour nombre d'auteurs anglo-saxons dans le « standard glucose tolerance test » de l'American Diabetes Association (231).

Les chiffres de glycémie considérés comme normaux sont sensiblement les mêmes quelle que soit la quantité de glucose utilisée mais il nous semble cependant préférable de rapporter la quantité ingérée à la masse corporelle.

Les prélèvements sont pratiqués avant l'ingestion puis toutes les 30 minutes pendant 3 heures.

— *Le test de tolérance au glucose par voie intraveineuse* (T.T.G.I.V.) est réalisé, selon le protocole de Franckson, Conard et Bastenie (68) avec une injection intraveineuse en 2 minutes de 0,33 g de glucose par kilo de poids en solution aqueuse à 30 %.

Les prélèvements sont pratiqués dans le bras opposé avant, puis 2 5, 15, 30, 45, 60, 75 et 90 minutes après la fin de l'injection.

— *Le test à la tolbutamide intraveineuse* est réalisé en injectant en une minute, un gramme de tolbutamide (*) en solution aqueuse à 5 %.

Les prélèvements sont faits avant, puis 2, 5, 15, 30, 45, 60, 90 et 120 minutes après la fin de l'injection.

— Le premier jour est réalisée l'H.P.O., le deuxième le T.T.G.I.V., le troisième le test à la tolbutamide. Certains sujets, pour raisons techniques, n'ont pu faire l'objet des trois épreuves.

B. — Les dosages

La glycémie est dosée après prélèvement du sang sur fluorure de sodium, suivant la méthode d'Hoffman adaptée à l'auto-analyseur Technicon.

Pour l'insulinémie, le sang prélevé sur une goutte d'héparine est centrifugé et le plasma conservé à — 30° C pour une durée généralement inférieure à un mois. Nous avons pratiqué les dosages en double selon la technique à deux anticorps de Hales et Randle (80) dont les modalités sont exposées par ailleurs (Bœuf, 21) (1).

La sensibilité ne permet pas d'accorder confiance aux valeurs inférieures à 7,5 ou supérieures à 250 micro. U/ml. Aussi lorsque les résultats dépassent 125 micro. U/ml, les plasmas sont à nouveau dosés à concentration 2 et 4 fois plus basse.

Par ailleurs, des contrôles ont été pratiqués en réintroduisant dans chaque série de dosage un plasma dosé dans la série précédente. La reproductibilité valide les résultats obtenus dans les échantillons de plasma.

C. — Les sujets explorés

• *Les sujets témoins* ont été sélectionnés sur les critères suivants :

— Age compris entre 18 et 35 ans ;

— Poids compris entre plus et moins 10 pour cent du poids idéal ;

— Absence d'antécédents familiaux de diabète et d'obésité ;

(*) Dolipol Somedia, commercialisation française du Rastinon Hoescht.

(1) L'insuline humaine, utilisée comme standard, a été gracieusement fournie par les laboratoires Novo.

— Poids néonatal des enfants inférieur à 4 kg pour les femmes ;

— Bonne santé apparente, pas de troubles pouvant évoquer des manifestations d'hypoglycémie fonctionnelle ;

— H.P.O. normale, soit glycémie constamment inférieure à 1,60 g/l, inférieure à 1,20 g/l à la 120e minute.

• *Les patients diabétiques et (ou) obèses* ont été classés suivant l'existence et l'importance de la diminution de la tolérance au glucose lors de l'H.P.O. En effet les critères de normalité de cette épreuve sont mieux connus et plus aisément interprétables que ceux du T.T.G.I.V. ou du test à la tolbutamide.

On a donc séparé :

— Des sujets sans diminution de la tolérance au glucose ; leur glycémie n'atteint pas 1,60 g/l, est inférieure à 1,20 g/l à la 120e minute à moins qu'il ne s'agisse d'un rebond, un chiffre inférieur ayant été atteint plus tôt, cette éventualité est assez fréquente chez l'obèse. Dans certains cas le test de tolérance au glucose après cortisone selon Fajans et Conn (63) a été pratiqué. N'ont été retenus que les sujets chez lesquels cette épreuve était normale.

— Des diabétiques latents, glycémie à jeun normale (inférieure à 1,10 g/l), H.P.O. pathologique mais ne dépassant pas 2 g/l ;

— Des diabétiques confirmés dont l'H.P.O. dépasse 2 g/l.

• *Caractéristiques retenues*

Chez ces patients les caractéristiques suivantes ont été retenues :

— Le sexe

— L'âge

— Le poids

— La taille

— L'excès de poids calculé, chez l'enfant au-dessous de 15 ans, par rapport au poids moyen pour l'âge en utilisant les tables de Stuart et Stevenson (196) et au-delà de cet âge par rapport au poids idéal suivant la formule de Lorentz ($P = T - 100 - \frac{T - 150}{4}$) (P étant le poids en kg, T la taille en cm) modifiée selon le caractère bréviligne ou longiligne du sujet (J. Vague, 1953 - 205). Si B.H. et B.T. sont les dis-

tance bihumérale et bitrochantérienne et T la taille, $\frac{B.H. + B.T.}{T}$ est compris entre 0,44 et 0,45 chez le médioligne.

Chez le bréviligne, le poids idéal (Pi) sera :

$$\text{Pi selon Lorentz} + \frac{\frac{B.H. + B.T.}{T} - 0{,}45}{4}. 10^{3}$$

Et chez le longiligne :

$$\text{Pi selon Lorentz} + \frac{\frac{B.H. + B.T.}{T} - 0{,}44}{4}. 10^{3}$$

Cette formule donne des résultats comparables aux tables de la *Life Insurance C°*. Nov.-déc. 1959 (56) avec cependant une appréciation plus réelle chez les sujets très longilignes ou brévilignes.

— Le type morphologique de l'obésité suivant l'indice de différenciation masculine ou I.D.M. (J. Vague, 1953 - 205, cf. p. 101).

Celui-ci repose sur les variations d'une part du rapport adipo-musculaire apprécié par la mesure de la circonférence des membres à leur racine et de l'épaisseur du pli cutané aux points cardinaux de cette circonférence, d'autre part de la répartition supérieure ou inférieure de la graisse appréciée par l'épaisseur du pli cutané aux membres, à la nuque et au sacrum. La normale étant chiffrée à 0 chez l'homme de plus de 35 ans, les sujets seront classés en :

— gynoïdes : I.D.M. compris entre — 75 et — 45 ;

— intermédiaires : I.D.M. compris entre — 45 et — 15 ;

— androïdes : I.D.M. compris entre — 15 et + 15 ;

— hyperandroïdes : au-delà de + 15.

L'I.D.M. varie fortement avec l'âge et le sexe (fig. 2) ; c'est pourquoi nous avons séparé les obèses en normaux (I.D.M. entre + et — 15 de la normale pour l'âge et le sexe) et androïdes et gynoïdes au-delà et en deçà de cette valeur.

— La présence ou l'absence d'antécédents familiaux de diabète ;

— L'existence de vergetures colorées actuelles. La distinction en deux groupes repose sur la présence de vergetures abondantes, franchement rosées ou pourpres. Lorsque ces vergetures sans être blanches sont pâles, peu abondantes, les sujets n'ont pas été classés.

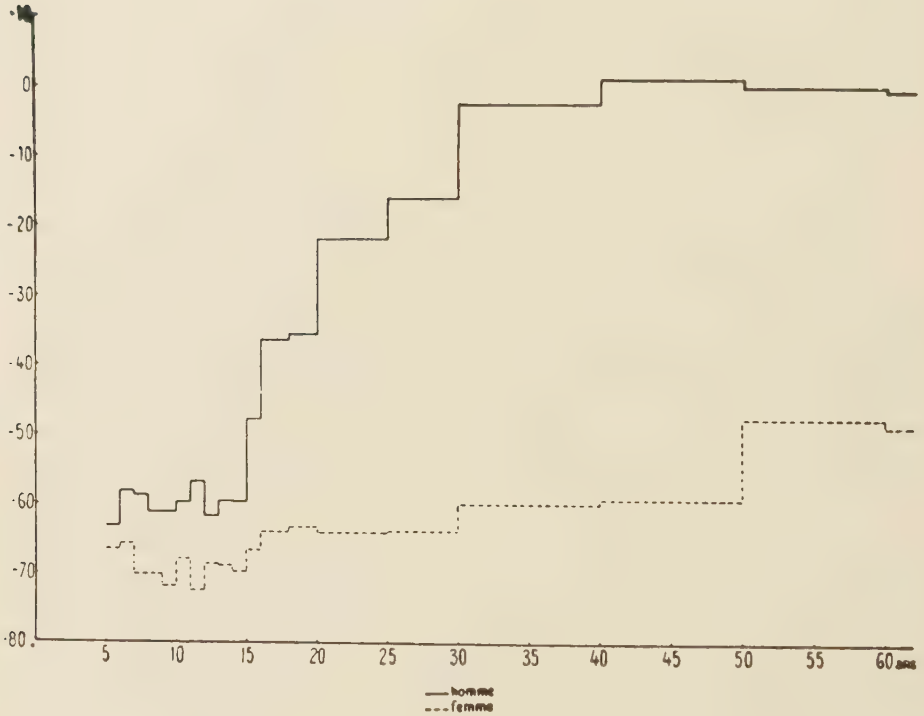


Fig. 2. — Indice de différenciation masculine en fonction de l'âge et du sexe. (d'après J. VAGUE, 205)

— L'excrétion urinaire journalière de 17 céto-stéroïdes (méthode de Zimmerman) et de 17 hydroxystéroïdes (méthode de Porter et Silber). Les dosages sont pratiqués sur les urines recueillies en période ambulatoire, ou le jour de l'arrivée à l'hôpital, une activité physique modérée étant conservée. Les résultats n'ont pas été retenus lorsque le volume urinaire était inférieur à 0,5 l pour éviter les erreurs en relation avec un recueil incomplet des urines.

CHAPITRE II

L'INSULINÉMIE CHEZ LE SUJET NORMAL

Les valeurs basales

Le matin à jeun, elles se groupent pour la quasi totalité des auteurs au-dessous de 50 micro. U/ml de plasma : soit moins de 2 millièmes de microgrammes/ml. Pour YALOW et BERSON (237) 90 % des valeurs sont inférieures à 40 micro. U/ml, la plus haute étant de 70. HALES (83) obtient une moyenne de 16 micro. U/ml et celle-ci est de 19, plus ou moins 7,5 pour SAMOLS (177). Les chiffres de ELRICK (61) sont plus forts, 57, et ceux de WELBORN (229), plus bas, 10 micro. U/ml.

D'après LAMBERT et HOET (110), il existe un rythme circadien de l'insulinémie, les valeurs étant un peu plus hautes la nuit.

Quoi qu'il en soit, bien que ces chiffres soient fort groupés, les déviations pathologiques, assez peu marquées, sont surtout utilisables sur le plan statistique, quelques cas exceptionnels mis à part, tel celui des tumeurs insulino-sécrétantes.

Stimulation de l'insulino-sécrétion

La sensibilité de l'homéostase glycémique face à des perturbations métaboliques brutales permet des explorations dynamiques dans des conditions de stimulation normalisées.

L'élévation de l'insulinémie peut être provoquée de diverses manières, paraphysiologiques, par le glucose absorbé par voie orale ou injecté par voie veineuse, de même que par différents produits alimentaires,

pharmaco-dynamique par l'injection de tolbutamide, mais on sait aussi que le glucagon, la corticotrophine provoquent une élévation de l'insulinémie, de même que l'arginine et dans certains cas la leucine.

A) *La réponse insulinémique au glucose*

Les données s'accumulent à l'heure actuelle sur les résultats obtenus chez les sujets normaux.

I. — Lors de l'hyperglycémie provoquée orale (H.P.O.)

Berson et Yalow ont montré que l'insulinémie s'élève parallèlement à la glycémie, pour redescendre avec elle, les deux courbes restant strictement semblables, et ces auteurs font justement remarquer que la dispersion des résultats d'un individu à l'autre est assez importante, rendant hasardeuses les déductions tirées de l'étude d'un trop petit nombre de cas (19).

Welborn et coll. (229), à partir de 50 épreuves, pensent que si l'insulinémie est portée en logarithmes, la distribution est alors unimodale autour de la moyenne. Cependant les courbes se chevauchent peu d'un individu à l'autre, et si une valeur est élevée, les autres le sont aussi, à tel point qu'on pourrait différencier, d'après Welborn, parmi les sujets normaux des « hauts » et des « bas » sécréteurs (*high or low secretors*).

L'élévation moyenne de l'insulinémie après absorption de 100 g de glucose se situe aux environs de 100 micro. U/ml pour Berson (19), Samols (177), de 50 pour Karam (98) et Beck (11). Après 1,75 g de glucose par kilo de poids, Ruedi (166) note une élévation moyenne à 100 micro. U/ml. Le chiffre absolu différant quelque peu avec les techniques, il est nécessaire dans l'interprétation des résultats de toujours se référer à une groupe de contrôle.

La quantité de glucose ingérée modifie l'élévation de l'insulinémie puisque après absorption de 50 g de glucose seulement le taux maximum moyen est plus bas : 44 micro. U/ml (Welborn, 229), et 70 chez 20 sujets de Samols (177) contre 100 après 100 g de glucose. Malgré ce, il nous semble préférable lorsqu'on explore des sujets de poids très différents d'adapter la dose de glucose absorbé au poids des sujets ou à la surface corporelle (Derot, 50).

L'étude comparative des courbes de glycémie et d'insulinémie permet d'apprécier l'efficacité de l'insuline sur le taux de la glycémie, et la dynamique de la sécrétion pancréatique, l'insulinémie suivant normalement au plus près la courbe de la glycémie.

2) Lors du test de tolérance au glucose par voie veineuse (T.T.G.I.V.)

L'insulinémie s'élève brutalement, est maximale dès les deux premières minutes après la fin de l'injection (128).

Samols (175) a montré que chez les sujets normaux, à temps égal, l'insulinémie était d'autant plus élevée que le coefficient d'assimilation glucidique (K) était plus fort, et le temps de retour de la glycémie au chiffre initial plus court. Une meilleure assimilation glucidique s'accompagne donc d'une plus forte décharge d'insuline.

L'insulinémie retourne à son chiffre initial vers la 30e minute.

Les valeurs moyennes, obtenues après injection rapide de 25 g de glucose environ sont, à la 6e minute, au-dessus de 100 micro. U/ml pour Crockford (43), à la 15e minute, de 80 pour Karam (97), du même ordre pour Samols (175), de 57 pour Nikkila (138).

L'épreuve répétée à une heure d'intervalle se révèle identique : même élévation de la glycémie, et même K (Conard, Franckson, 41), mais aussi même modification de l'insulinémie (Samols, 175).

Si l'injection de glucose est prolongée et soutenue de manière à conserver une glycémie supérieure à 2,50 g/l (Cerasi et Luft, 32) l'insulinémie reste élevée, parallèle à la glycémie à un niveau moyen de 150 micro. U/ml.

3) Comparaison des épreuves par voie orale et veineuse

Il en ressort que :

a) L'insulinémie suit assez strictement la glycémie, celle-ci pouvant donc être rendue responsable du chiffre de celle-là. La corrélation entre glycémie et insulinémie est excellente.

b) A glycémie égale, l'élévation de l'insulinémie est plus faible lorsque le glucose est introduit par voie veineuse, ce qui suggère l'intervention stimulatrice d'un processus d'origine intestinale.

Ceci est confirmé par les expériences de Elrick et coll. (61) qui, injectant par voie veineuse ou gastrique la même quantité de glucose dans le même temps, notent, à glycémie égale, une insulinémie plus élevée après l'ingestion gastrique. De même pour Mac Intyre et coll. (121), après injection de glucose dans le jéjunum, l'insulinémie est deux fois plus élevée qu'après injection intraveineuse.

Pour expliquer ce fait, on ne peut arguer du passage direct du sucre vers le pancréas (Arnould et Conard, 5) puisque l'injection est intra-jéjunale, ni du rôle d'un facteur hépatique libéré par l'hyperglycémie puisque les résultats sont les mêmes s'il existe une anastomose porto-cave (125). Une hormone est sans doute sécrétée par l'intestin sous l'influence locale du glucose. Il ne s'agit vraisemblablement pas de la sécrétine, Boyns et coll (26) déclenchant une sécrétion de sécrétine par l'injection duodénale d'acide citrique n'obtiennent pas d'élévation de l'insulinémie.

4) Facteurs influençant la réponse pancréatique au glucose

— Le sexe est sans action (Welborn et coll., 229) ;

— L'âge est de peu d'influence mais semble diminuer modérément la réponse insulinémique.

Des taux d'activité insulinique plasmatique ont été notés plus bas chez les sujets âgés par Fumagalli et Sodi (70), Melani et coll. (127), Berthaux et wargon (20) ; cependant Streeten, après injection intraveineuse de glucose (195), note une activité insulinique plus haute chez les sujets âgés malgré une assimilation glucidique plus lente.

Au cours de l'hyperglycémie provoquée orale, Welborn et coll. (229) ne trouvent pas de modifications avec l'âge de l'insuline plasmatique immunoréactive entre deux groupes de sujets d'âge moyen de 22 et 39 ans, mais Samols constate qu'après l'âge de 45 ans, l'insulinémie s'élève moins haut mais un peu plus longtemps, phénomène allant de pair avec une diminution modérée de la tolérance au glucose. De même Crockford (43) lors du T.T.G.I.V. constate une diminution parallèle du K et du taux de l'insulinémie à la 6^{e} minute, lorsque l'âge avance.

Cette baisse de la tolérance au glucose, associée à une baisse de l'insulinémie, est en faveur d'une diminution avec l'âge de la réponse pancréatique plutôt que de la sensibilité à l'insuline, ce que confirment les travaux de Langs et coll. (111), l'hypoglycémie insulinique ne décroît pas avec l'âge.

— L'état nutritionnel antérieur :

Fajans et coll. (63) ont montré la nécessité d'un régime apportant au moins 250 g de glucides dans les jours précédant les tests de tolérance au glucose, une tolérance diminuée pouvant être la conséquence d'une alimentation hypoglucidique, or Hales et Randle (81), chez cinq sujets

soumis pendant cinq jours à un régime apportant moins de 50 g de glucides notent que, au cours de l'H.P.O. si la tolérance au glucose diminue, l'insulinémie plus élevée à jeun, monte plus lentement moins haut et plus longtemps, tandis que le taux des acides gras libres plasmatiques est élevé (*). De même Samols (177) constate que la tolbutamide provoque une sécrétion d'insuline moins forte si le régime, quoique sub-normal, n'apporte pas 250 g de glucides.

Une alimentation glucidique insuffisante est donc responsable d'une élévation de l'insulinémie moins franche après stimulation, et peut même, par l'élévation des N.E.F.A. qu'elle provoque, diminuer l'efficacité de l'insuline.

De même un jeûne complet induit un « *diabète de jeûne* » en ce sens que la tolérance au glucose par voie orale diminue dès le deuxième jour. Ce phénomène anciennement attribué à une mise au repos du pancréas, s'accompagne en fait d'une élévation de l'insulinémie retardée mais plus importante et plus soutenue qu'il n'est normal comme l'ont montré Unger et coll. (204), Berson et coll. (19), Beck et coll. (11).

Ceci permet de penser que la réserve pancréatique en insuline est réduite, que celle-ci est rapidement synthétisée par la suite, mais reste peu efficace, inefficacité rapportée à la persistance d'un taux élevé de la glucagonémie (Unger, 204) ou des N.E.F.A. (Hales, 81) malgré la prise du glucose.

Yalow et Berson (238) ont montré que chez trois sujets normaux dont le jeûne s'était prolongé 5 jours, tandis que l'insensibilité à l'insuline persistait, chez deux d'entre eux l'insulinémie s'était peu élevée, phénomène sans doute en rapport avec une mise au repos du pancréas.

B) *Stimulation par d'autres facteurs*

1) Alimentaires

De l'étude des autres facteurs alimentaires susceptibles de stimuler l'insulinosécrétion on peut retenir que :

a) Un repas complet, à quantité égale d'hydrates de carbone, stimule moins l'insulinosécrétion que le glucose ingéré isolément (Cohn et coll., 39).

(*) Non esterified fatty acids (N.E.F.A.).

b) Parmi les sucres, le fructose à la dose de 100 grammes per os ne provoque quasiment pas d'insulinosécrétion (Swan et coll., 197). On sait d'ailleurs que son passage dans la cellule ne nécessite pas la présence d'insuline. Karam et Grodsky (99) remarquent que, injecté par voie veineuse, le galactose est sans effet, mais le mannose entraîne une élévation de l'insulinémie analogue à celle produite par le glucose, il s'en suit une chute de la glycémie.

c) Les sucres composés :

Le saccharose par voie orale entraîne une élévation glycémique de même aspect mais de moindre intensité que ne le ferait la même dose de glucose, ceci en raison très vraisemblablement de l'hydrolyse rapide de la molécule en glucose et fructose, l'élévation de l'insulinémie correspond à celle de la glycémie. L'amidon ingéré sous forme de pain provoque une élévation de l'insulinémie peu ample, souvent retardée, ici aussi proportionnelle à l'élévation glycémique qui est plus tardive en raison du délai nécessaire à l'absorption intestinale (197).

d) Les protides

Berger et Von Garaya (13) ont obtenu chez 25 sujets normaux après ingestion de caséine ou de gélatine une sécrétion d'insuline environ six fois moins importante que celle qui suit l'absorption de glucose. Il est possible que cette sécrétion soit en rapport avec celle produite par certains acides aminés, la leucine et l'arginine.

Dans les hypoglycémies recurrentes par sensibilité à la leucine, cette dernière déclenche une sécrétion d'insuline responsable à elle seule ou presque des accidents hypoglycémiques (234). Il ne s'agirait que de l'exagération d'un phénomène normal, car Floyd et coll. (66) constatent, chez le sujet normal, que la l-leucine à la dose de 0,2 g/kg élève temporairement l'insulinémie de 12 micro. U/ml si elle est prise per os, de 20 si elle est injectée intraveineuse. La chute glycémique associée est minime. Par contre après un prétraitement par la tolbutamide, l'élévation de l'insulinémie est plus forte, de l'ordre de 60 micro. U/ml accompagnée d'une chute glycémique de 0,29 g/l en moyenne.

L'arginine élève modérément l'insulinémie mais aussi la glycémie, la sécrétion d'insuline n'est peut-être alors que réactionnelle (129 - 130).

2. La Tolbutamide

Les sulfamides hypoglycémiants provoquent une stimulation langerhansienne (Loubatieres, 115).

L'injection intraveineuse de un gramme de tolbutamide entraîne chez les sujets normaux une hypoglycémie dont les caractéristiques sont maintenant bien connues. La glycémie baisse de plus de 23 % (UNGER et MADISON, 203), en moyenne de 33 % (CZYIZYK, 44) à la 30e minute et remonte de plus de 10 % par rapport au chiffre le plus faible à la 60e minute.

La tolbutamide provoque une décharge d'insuline dans le sang porte (COLWELL et METZ, 40) retrouvée dans le sang périphérique (VALLANCE-OWEN, 220, YALOW et coll., 233, COLWELL, 40, SAMOLS, 172). Cette décharge se produit aussi bien après administration orale que veineuse. (233.)

L'insulinémie s'élève très rapidement dès la 2e minute dans le sang périphérique (J. VAGUE et coll, 214, MELANI et coll, 128) pour redescendre rapidement et revenir au taux initial vers la 30e ou la 45e minute, fait en accord avec l'hypothèse d'une décharge brutale et de courte durée.

Le taux moyen est d'environ 45 micro. U/ml à la 15e minute. En effet :

YALOW et coll. (233) trouvent 40 à 50 à la 20e minute, SAMOLS (172) trouve 60 à la 10e minute, NIKKILA et coll. (138) 49 à la 10e minute, SPELLACY et coll. (190) 85 à la 15e minute chez 12 femmes six semaines après l'accouchement.

3) LE GLUCAGON

Dès 1960, YALOW et coll. (233) rapportaient qu'après injection de glucagon l'insulinémie s'élève, phénomène qui pourrait n'être dû qu'à l'hyperglycémie produite. Mais en 1965, SAMOLS et coll. (176), chez six sujets, montrent que la décharge d'insuline est très précoce, dans les quatre minutes qui suivent l'injection de 1 mg de glucagon, alors que la glycémie ne monte que lentement, maximale 20 minutes plus tard seulement. Ce pouvoir de stimulation pancréatique a été retrouvé dans un cas d'adénome langérhansien insulino-sécrétant par DAVIDSON (45), indirectement chez le chien par LEFEBVRE et LUYCKS (113) et *in vitro* par TURNER et MAC INTYRE (202).

4) LA CORTICOTROPHINE

Il y a 30 ans, ANSELMINO (in 117) avait noté l'action hypoglycémiante d'extraits hypophysaires, phénomène que WESTERMEYER et RABEN (230) rapportent en 1954 à la présence de corticotrophine. LOVE (117) montre que l'hypoglycémie produite par la corticotrophine chez l'animal surrénalec-

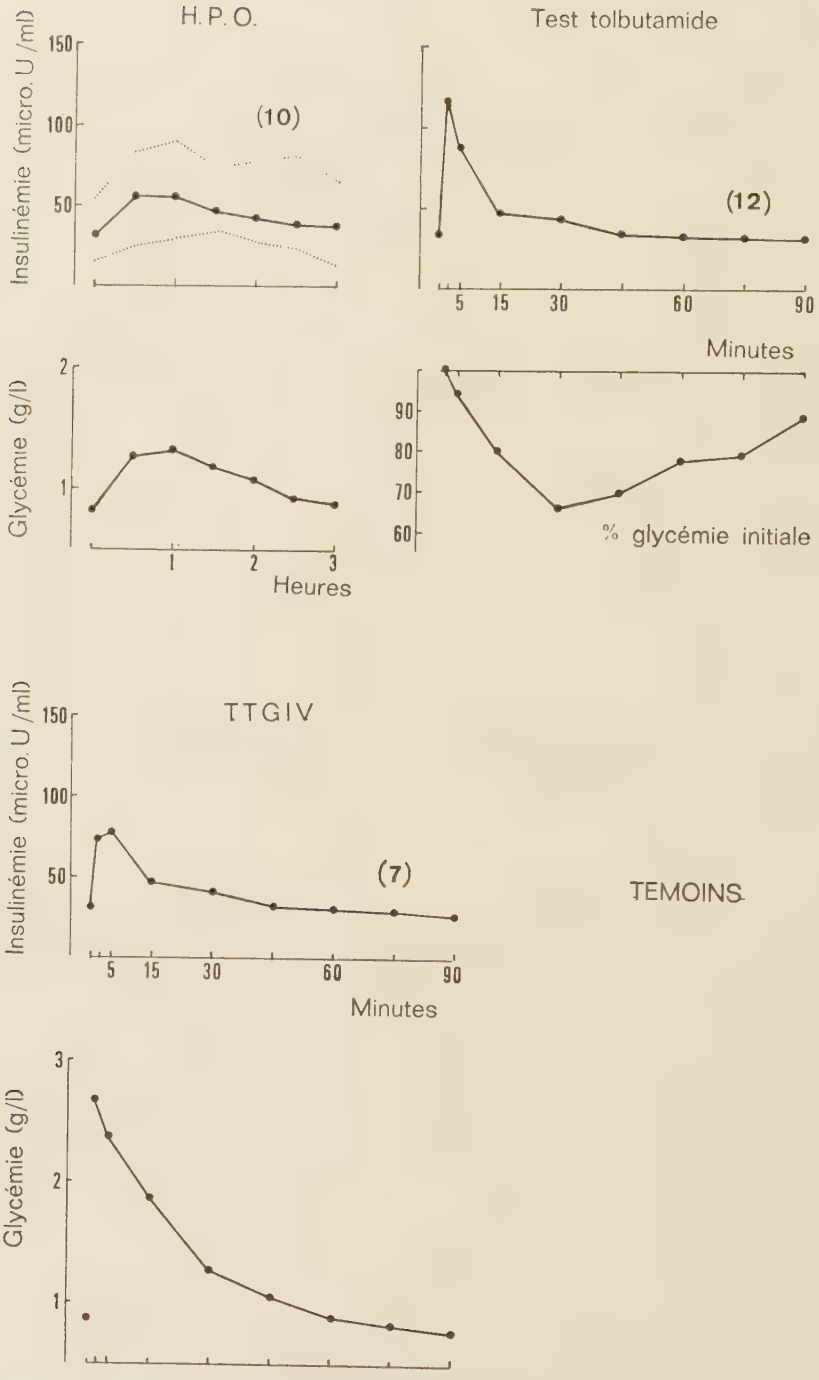


Fig. 3. — En pointillé : valeurs extrêmes obtenues.

Les nombres entre parenthèses représentent le nombre de sujets. Il en sera de même pour toutes les figures.

tomisé est due à une élévation de l'insulinémie ; et GENUTH (71) que l'hypoglycémie ne survient pas chez l'animal pancréatectomisé.

A l'heure actuelle parmi les divers mécanismes physiologiques ou pharmaco-dynamiques susceptibles de provoquer une stimulation pancréatique, trois sont suffisamment actifs et reproductibles pour qu'il soit possible d'étudier à travers eux l'insulino-sécrétion et ses modifications pathologiques. Ce sont la stimulation par le glucose par voie orale et veineuse, par la tolbutamide. Les épreuves sont réalisées avec le même protocole que pour l'étude des courbes glycémiques, mais les temps de prélèvement en cas d'injection veineuse doivent être très précoces, vu la brutalité de la réponse pancréatique.

Résultats personnels

— La valeur moyenne basale sur 34 prélèvements a été trouvée de 34,2 micro. U/ml, les chiffres extrêmes étant 14 et 59, deux valeurs dépassent 50 micro. U/ml (fig. 3).

— Lors de l'H.P.O., sur 10 épreuves, l'insulinémie s'élève de 33 à 55 micro. U/ml à la 30^{e} minute pour redescendre lentement par la suite. La valeur maximale, qui n'a jamais dépassé 100 micro. U/ml, se situe à la 30^{e} ou à la 60^{e} minute et est en moyenne de 64 micro. U/ml.

— Lors du T.T.G.I.V.

Chez 6 sujets, le coefficient d'assimilation glucidique K est en moyenne de 2,1 10^{-2}. L'insulinémie s'élève de 33 micro. U/ml à 78, est à 48 micro. U/ml à la 15^{e} minute puis retourne à la normale vers la 30^{e} minute.

— Lors du test à la tolbutamide (12 cas), l'insulinémie s'élève immédiatement pour atteindre sa valeur maximale, dans tous les cas sauf un, à la 2^{e} minute. Le retour au taux initial se fait en 30 à 45 minutes, l'allure de la courbe est identique chez tous les sujets.

Les valeurs moyennes sont de 36 micro. U/ml à jeun, de 116 à la 2^{e} minute, de 48 à la 15^{e} (valeurs extrêmes 30 et 82).

La glycémie est minimale à la 30^{e} minute alors que l'insulinémie est pratiquement revenue au chiffre initial.

Bien que cette série de témoins soit peu importante, les résultats recoupent ceux des différents auteurs et peuvent servir dans l'analyse des courbes moyennes obtenues dans divers groupes de cas pathologiques.

CHAPITRE III

L'INSULINÉMIE DANS LE DIABÈTE

La vieille notion de diabète maigre et de diabète gras, puis celle d'insulino-dépendance dans le premier cas, ont depuis longtemps suggéré, qu'à côté du diabète pancréatoprive avec insuffisance absolue en insuline, il existe des diabètes dits de « contre régulation » où l'insuffisance n'est que relative. Cette hypothèse était sous-tendue par les aspects caricaturaux de certains diabètes expérimentaux :

— Diabètes insulino-prives, d'origine pancréatique, par pancréatectomie ou injection d'alloxane ; la sensibilité à l'insuline y est normale.

— Diabètes dont la cause première est extra-pancréatique, tels les diabètes hypophysaires ou stéroïdiens avec hypertrophie des îlots de Langerhans et résistance à l'insuline exogène.

La mise au point des dosages de l'insuline plasmatique a permis d'approcher sur le plan physio-pathologique le ou les diabètes communs bien que la cause première nous échappe toujours.

Le pancréas des diabétiques juvéniles ne contient pas d'insuline, il en existe dans celui des diabétiques de l'âge mûr (Wrenshall et coll., 1952 - 232).

Bornstein et Lawrence, en 1951 (24), puis Baird et Bornstein en 1959 (7) dosant l'activité insulinique du plasma par la méthode au diaphragme de rat ne peuvent mettre en évidence d'insuline dans le sang des diabétiques cétosiques alors que la concentration en est sub-normale chez les diabétiques obèses. Vallance Owen, Hurlock et Please (219), en 1955, ne trouvent pas d'activité insulinique sur le diaphragme de rat chez des diabétiques insulino-dépendants non contrôlés, alors qu'elle est élevée dans le plasma des obèses diabétiques.

En 1960 YALOW et BERSON (235) publient les premiers résultats obtenus par la méthode radio-immunologique qu'ils ont mise au point. Chez 17 sujets adultes, récemment reconnus diabétiques, la concentration en insuline à jeun est un peu plus élevée que chez 14 sujets normaux, 29 contre 24 micro. U/ml, différence peu significative, mais après administration orale de 100 g de glucose, l'insulinémie s'élève plus lentement chez les diabétiques et finalement plus haut et plus longtemps, la moyenne dépassant 200 micro. U/ml à la 2e heure contre 100 environ chez les sujets normaux à la 30e minute. De plus, des doses réitérées de glucose à la 90e, 120e et 150e minutes élèvent encore l'insulinémie, montrant bien que l'on n'est pas en présence de « l'effort terminal et agonisant du tissu insulaire » (236).

Les différentes équipes utilisant la méthode à la graisse épididymaire de rat, mise au point par RENOLD et coll. (160) pour doser l'activité insulinique, ont également noté des taux élevés chez les diabétiques de l'âge mûr (PFEIFFER et coll., 145, BEIGELMAN et TRANQUADA, 12, STEINKE et coll., 192, FROESH et coll., 69).

Par la suite, BERSON et YALOW (18), montrent que l'insulinémie est très basse ou virtuellement nulle chez les diabétiques cétosiques et leur énorme expérience de ces dosages leur permet en 1965 (19) d'après plus de 200 épreuves d'hyperglycémie provoquée orale, avec dosage de l'insuline plasmatique, de concrétiser les différentes catégories de diabète soupçonnées cliniquement et, par analogie avec les deux types d'insuffisance cardiaque à « grand » et « petit » débit, de classer les troubles de la tolérance au glucose en deux groupes, à sécrétion d'insuline élevée ou basse.

L'étude des différentes formes cliniques de diabète nous conduira à la séparation de ces deux formes physio-pathologiques en rapport avec la perturbation de l'insulino-sécrétion.

I. — DANS LES DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES DE DIABÈTE

L'ancienne classification française en diabète gras et maigre, non acceptée par les pays anglo-saxons car, sur le plan évolutif, les diabétiques gras peuvent tardivement maigrir, et les maigres grossir sous insulino-thérapie (95), est remise à l'honneur par les modifications de l'insulinémie selon que le diabète est ou non associé à l'obésité. Nous verrons successivement les résultats obtenus dans le diabète maigre, le diabète gras, les formes étiologiques particulières.

A. — Diabète maigre

Nous y inclurons les perturbations du métabolisme glucidique, quelle que soit leur sévérité, survenant chez des sujets maigres ou de poids normal.

Chez cinq diabétiques insulino-dépendants, BERSON et YALOW (18) ont rapporté des taux bas ou nuls d'insulinémie après quelques jours d'arrêt de traitement*.

Dans les diabètes sévères cétosiques non encore traités par l'insuline, l'insulinémie est basse ou normale à jeun et ne s'élève pas après stimulation pancréatique comme l'ont montré BERSON et YALOW (18), KARAM (98).

KELLER et coll. (101) rapportent des dosages radio-immunologiques de l'insuline plasmatique à jeun dans 20 cas de pancréatite chronique, dont

---

(*) La détermination de l'insulinémie chez les sujets précédemment traités à l'insuline rencontre des difficultés dues à la présence d'anticorps acquis dans le plasma.

L'insulinothérapie doit être arrêtée 3 à 5 jours avant le prélèvement pour éviter qu'il ne persiste dans le plasma de l'insuline exogène liée aux anticorps.

Une certaine fraction de l'insuline endogène peut être liée. Si elle ne se dissocie pas *in vitro*, elle ne sera pas libre pour réagir quelle que soit la méthode de dosage.

Les anticorps acquis peuvent entrer en compétition avec le sérum de cobaye anti-insuline et lier l'insuline iodée. Cette dernière difficulté est tournée par YALOW et BERSON (18) en diluant fortement le plasma et en utilisant de l'insuline iodée humaine ; celle-ci réagit moins que les insulines animales avec les anticorps humains. On peut aussi séparer préalablement l'insuline libre de l'insuline liée et des anticorps par ultracentrifugation, doser l'insuline libre isolée et rechercher les proportions d'insuline liée et libre pour obtenir la valeur de l'insulinémie totale.

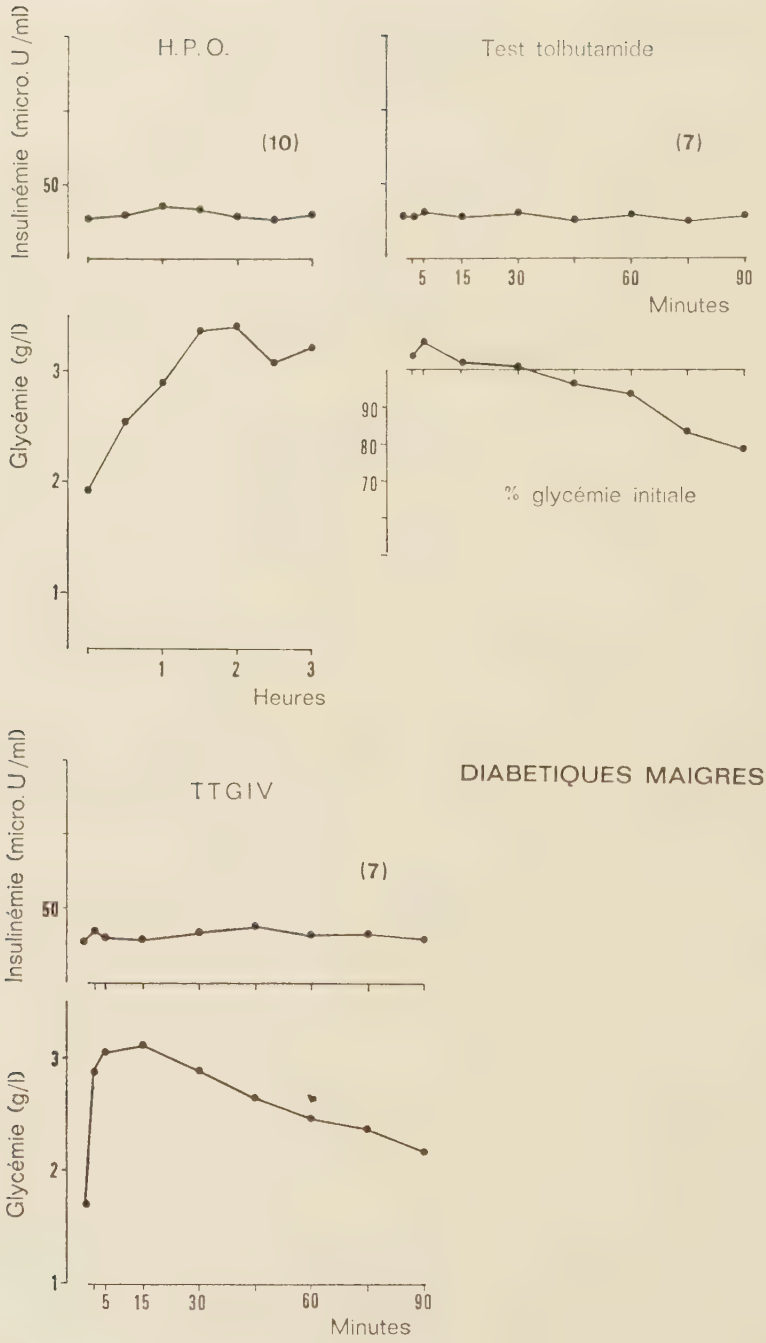

H.P.O.
(10)
Test tolbutamide
(7)
Insulinémie (micro. U /ml)
50
5 15 30 60 90
Minutes
Glycémie (g/l)
3
2
1
90
80
70
% glycémie initiale
1 2 3
Heures
DIABETIQUES MAIGRES
TTGIV
(7)
Insulinémie (micro. U /ml)
50
Glycémie (g/l)
3
2
1
5 15 30 60 90
Minutes

Fig. 4. —

certaines avec diabète. Les valeurs sont dans les limites de la normale, mais en l'absence de l'étude de la réponse pancréatique à une stimulation, on ne peut retenir qu'il n'y a pas de défaillance pancréatique.

Dans des diabètes moins sévères, BERSON et YALOW (19) notent, sur plus de cinquante sujets que, en moyenne, lorsque la glycémie dépasse 3 g/l après administration orale de 100 g de glucose, l'insulinémie s'élève lentement et peu.

Par contre si la glycémie est normale à jeun, la flèche d'hyperglycémie provoquée inférieure à 3 g/l, il existe un hyperinsulinisme modéré avec retard de la sécrétion pancréatique, le taux maximal étant atteint à la 2e heure.

Résultats personnels

a) DIABÈTE CONFIRMÉ :

Ce sont 11 sujets maigres ou de poids normal, dont le diabète, jamais traité par l'insuline, est plus ou moins ancien. Les résultats globaux (fig. 4) mettent en évidence un taux sub-normal de l'insulinémie à jeun (28 contre 33 micro. U/ml chez les témoins) et une incapacité du pancréas à réagir aux différentes excitations, la sécrétion étant en permanence maximale.

Bien qu'il soit dangereux de disséquer un aussi petit groupe, l'analyse des résultats, en nous bornant à l'H.P.O., montre que les courbes d'insulinémie sont très semblables quelles que soient l'étiologie et l'évolution antérieure.

Nos observations (fig. 5) comprennent :

— 4 diabétiques juvéniles (●—●) âgés de 7 à 27 ans. La date de découverte du diabète varie entre deux mois et deux ans. Deux d'entre eux ont été traités par sulfamides et biguanides arrêtés cinq jours avant l'épreuve. Les résultats obtenus sont suffisamment semblables pour pouvoir être groupés.

— une hémochromatose primitive (étoile encerclée) HH 11.886, 47 ans, 1,77 m, 59 kg, père diabétique, glycémie à jeun, 2,80 g/l.

— deux diabétiques sans obésité antérieure :

• HH 11.934 (triangles noirs), homme, 42 ans, 1,61 m, 58 kg, poids jamais dépassé, pas d'antécédents diabétiques connus ; glycémie à jeun, 1,55 g/l deux mois après l'apparition des premiers signes (polyurie, polydipsie).

• S.N.C.F. 1 (★—★), homme, 57 ans, 1,59 m, 60 kg, n'ayant jamais dépassé 65 kg. Découverte par examen systématique deux mois plus tôt d'un diabète modéré. La glycémie, qui est à jeun de 1,27 g/l, s'élève rapidement à 2,75 g/l et se normalise en 150 minutes. Seul ce sujet a présenté une élévation de l'insulinémie (64 micro. U/ml).

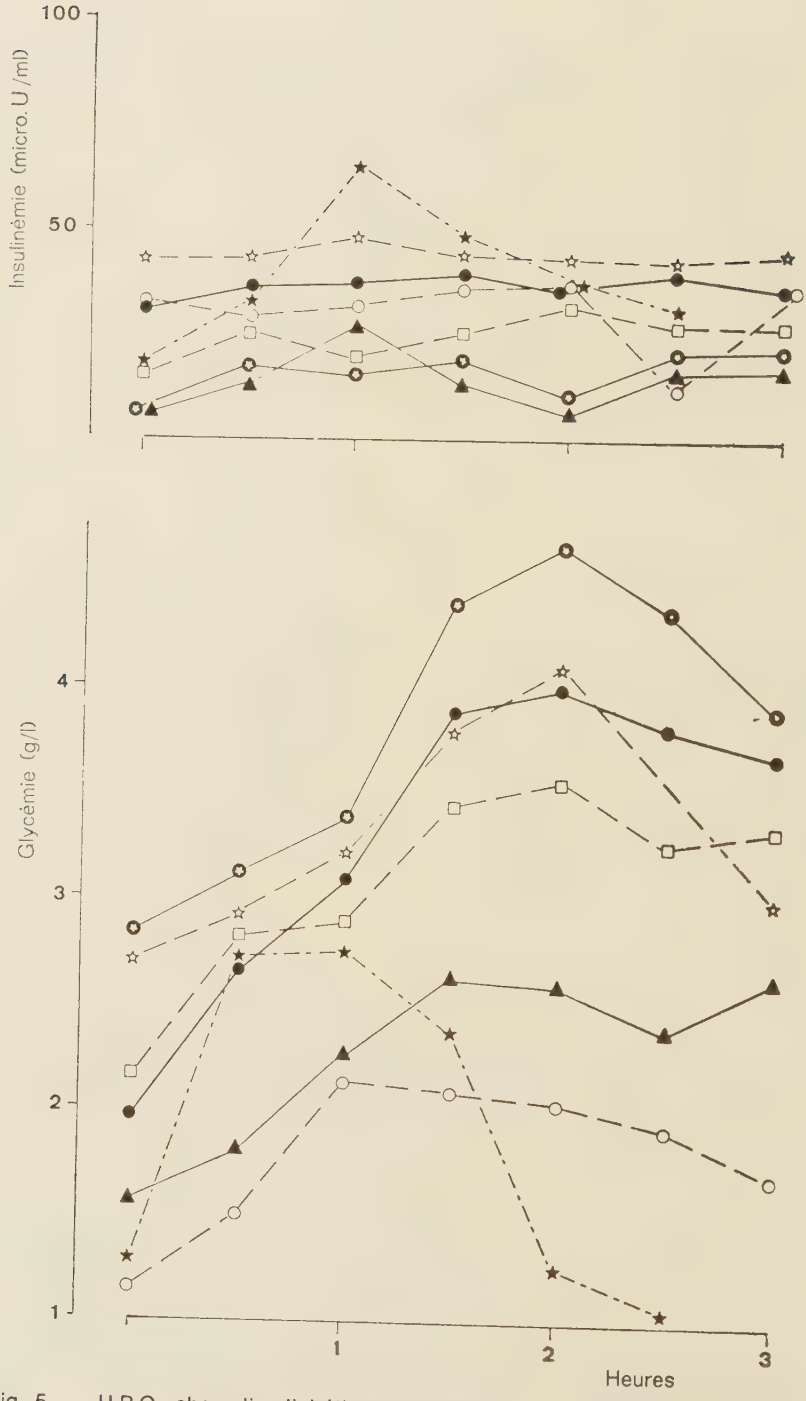


Fig. 5. — H.P.O. chez dix diabétiques maigres. Pour le détail voir texte.

— trois diabétiques antérieurement obèses dont l'amaigrissement est survenu spontanément, ramenant le poids à la normale ou aux limites supérieures de celle-ci.

• HF 13.358 (☆—☆), femme, 58 ans, 1,57 m, 61 kg, mère diabétique, poids maximum 72 kg, 25 ans plus tôt. Diabète datant de 10 ans, glycémie à jeun, 2,75 g/l.

• HH 12.163 (□—□), homme, 52 ans, 1,66 m, 55 kg, IDM + 44 ; pas d'antécédents familiaux de diabète. Poids maximum 74 kg, 8 ans plus tôt ; diabète découvert à cette date. Actuellement glycémie à jeun 2,12 g/l.

• HH 12.526 (O—O), homme, 52 ans, 1,76 m, 78 kg, IDM + 61 ; mère diabétique ; poids maximum 99 kg à 38 ans ; amaigrissement semi-volontaire. Diabète modéré, glycémie à jeun 1,15 g/l.

b) Diabète latent

Nous avons étudié 9 sujets que les courbes de glycémie et d'insulinémie lors de l'H.P.O. séparent en deux groupes :

— Chez 7 d'entre eux, âgés de 28 à 44 ans, examinés en raison d'hérédité diabétique bilatérale (1 cas), de staphylococcie cutanée (1 cas), de glycosurie systématiquement découverte (2 cas), d'un état de maigreur essentielle (3 cas dans lesquels l'examen a été pratiqué après une période de réalimentation de cinq jours), les résultats sont suffisamment semblables pour être figurés simultanément (fig. 6).

On est frappé par le retard de la sécrétion pancréatique, l'insulinémie s'élevant en deux heures de 35 à 70 micro. U/ml, les valeurs maximum sont comprises entre 54 et 90 micro. U/ml.

— Deux autres sujets (fig. 7) examinés l'un pour hérédité diabétique bilatérale (H.F. 13111 femme, 40 ans, 1,55 m, 59 kg, père et mère diabétiques, trois enfants de poids néonatal 4,2, 3, 7, et 3,8 kg), l'autre pour malaises hypoglycémiques quotidiens depuis huit ans (H.F. 12461 femme, 46 ans, 1,53 m, 48 kg, pas d'antécédents familiaux de diabète, trois enfants de poids néonatal normal) présentent une flèche d'hyperglycémie pathologique mais une correction rapide par la suite avec une glycémie à 0,60 et 0,62 g/l à la 3^{e} heure. L'élévation de l'insulinémie est à peu près parallèle à celle de la glycémie.

Interprétation

Chez tous les sujets maigres ou de poids normal, dont le diabète est sévère et non encore traité par l'insuline, les différents auteurs sont d'accord pour décrire une incapacité du pancréas endocrine à répondre aux stimulations. La valeur de l'insulinémie à jeun est basse ou dans les limites

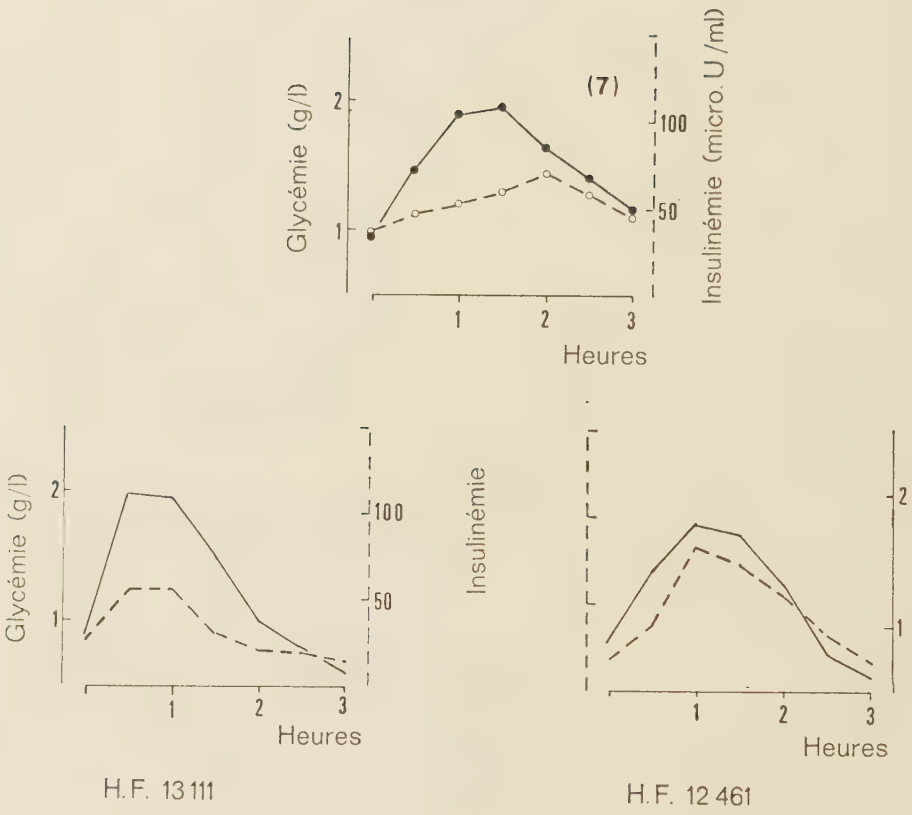


Fig. 6. — H.P.O. chez sept diabétiques latents.

Fig. 7. — H.P.O. dans deux cas de diabète latent.

de la normale, représentant l'effort maximal du pancréas en face d'une glycémie très élevée. Mais il est de plus possible qu'il existe dans ces cas des substances circulantes antagonistes de l'insuline. En effet, TAYLOR (198) retrouve une activité insulinique sur diaphragme de rat décelable dans la fraction albumine et alpha. 1. globuline, alors que le sérum entier est dépourvu d'action. Ces résultats suggèrent l'existence d'un antagoniste circulant inhibant l'action de l'insuline.

Quoi qu'il en soit, le problème reste posé d'un hyperinsulinisme ayant précédé la déchéance pancréatique, qu'il s'agisse de sujets antérieurement obèses ou de diabétiques juvéniles dont la défaillance pancréatique, toujours brutale, ne permet pas d'étudier une période de transition.

Peu d'études ont été consacrées au diabète latent ou modéré, sans excès de poids. Dans les résultats de BERSON et les nôtres, la paresse pancréatique est quasi constante. Existe-t-il un hyperinsulinisme associé, plus exactement une diminution de l'efficacité de l'insuline ? Nous n'en avons pas noté, l'insulinémie s'élevant avec retard mais proportionnellement à l'hyperglycémie qui l'induit. BERSON, cependant, sur une série beaucoup plus importante (27 cas) met en évidence un hyperinsulinisme.

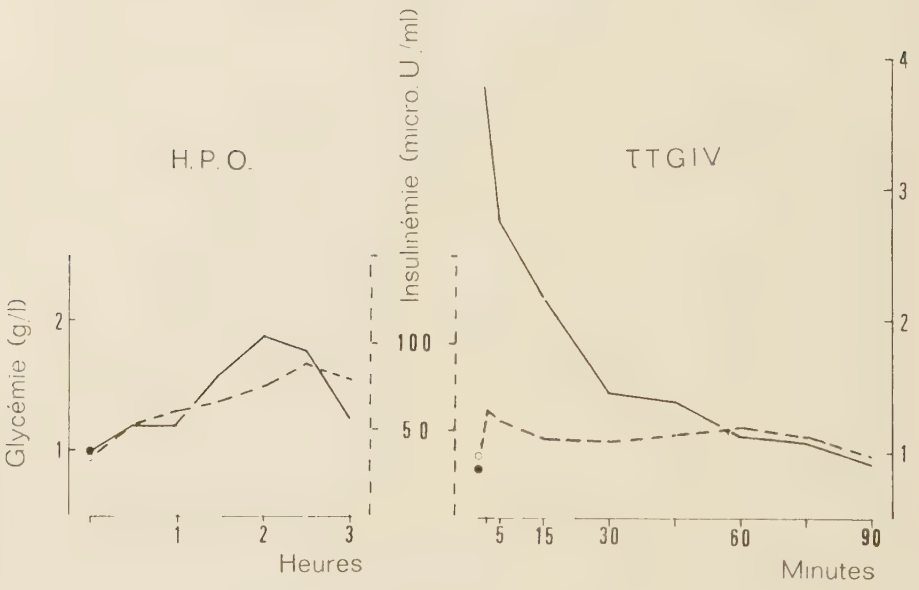
Différents mécanismes physiopathologiques sont certainement en cause dans les diminutions modérées de la tolérance au glucose chez les sujets non obèses, qu'il s'agisse d'une paresse pancréatique (nos 7 premiers cas) plus ou moins associée à une inefficacité de l'hormone (BERSON), d'un retard de la réponse glycémique (comme le suggèrent les cas H.F. 13111 et H.F. 12461) avec sensibilité à l'insuline normale par ailleurs. Il est certainement difficile à l'heure actuelle d'envisager un schéma univoque.

Deux exemples peuvent illustrer la variété des mécanismes mis en jeu :

H.F. 13.597 (fig. 8), femme, 36 ans, 1,68 m, 48 kg, père diabétique ; maigreur nerveuse avec troubles digestifs fonctionnels et ptose gastrique qui peuvent peut-être expliquer, lors de l'H.P.O., la lenteur de l'élévation glycémique et parallèlement insulinémique, alors que le T.T.G.I.V. est normal.

H.F. 12.401 (fig. 9), femme, 78 ans, 1,52 m, obèse (76 kg) et pour cette raison non incluse dans la série précédente. La diminution de la tolérance au glucose, banale à cet âge, est en rapport avec un retard de la sécrétion pancréatique, mais l'insuline est efficace.

Fig. 8. — H.P.O. et T.T.G.I.V. dans une maigreur nerveuse.



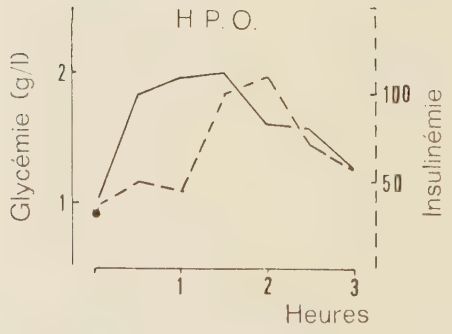


Fig. 9. — H.P.O. chez une femme de 78 ans

B. — Diabète gras

Ce diabète, associé à un excès de poids, représente la majorité des cas de diabète de la maturité (*maturity onset diabetes*) ; cependant il existe des diabètes tardifs sans excès de poids et par ailleurs des diabètes avec obésité évoluant comme le diabète tardif, mais apparus dans l'adolescence, comme Fajans et Conn (64) en ont récemment rapporté plusieurs cas. La notion d'excès de poids est donc importante tant sur le plan évolutif que sur celui de la pathogénie.

La clinique soupçonne depuis longtemps une insuffisance seulement relative en insuline, les hypoglycémies réactionnelles à l'alimentation chez certains de ces sujets (Seltzer, Fajans et Conn, 184, J. Vague et coll., 208), la facilité de la lipogénèse pendant une longue période, l'amélioration du diabète par l'amaigrissement sont les témoins d'une persistance de l'insulino sécrétion.

Nous avons vu que ces hypothèses avaient été magistralement confirmées par Yalow et Berson (235). Ils ont montré qu'il existait dans le diabète de la maturité une sécrétion d'insuline qui, après charge orale en glucose est moins brutale mais plus élevée et prolongée que chez les sujets normaux, l'insuline paraît donc moins active chez le diabétique. Par la suite, de nombreux travaux ont confirmé ces données. Ruedi et Felber (166) obtiennent des résultats analogues en comparant dosages immunologiques et biologiques sur graisse épididymaire de rat. Hales (81) note des résultats de même type bien que moins élevés.

Etudiant plus particulièrement le diabète avec obésité, Grodsky et coll. (78), en 1963, observent chez les obèses diabétiques un hyperinsulinisme après stimulation par le glucose tant par voie orale que par voie veineuse, hyperinsulinisme qui disparaît après traitement par la phenformine. Samols (177), chez les diabétiques obèses ou antérieurement obèses, note une réponse pancréatique exagérée et souvent retardée après charge en glucose orale ou veineuse ou après ingestion de Tolbutamide, celle-ci étant d'ailleurs peu efficace sur la glycémie. Beck et coll. (11) observent chez quatre obèses diabétiques après ingestion de glucose une élévation de l'insulinémie exagéré et retardée. Berson et Yalow (19) dans leur étude déjà citée sur l'influence du diabète et de l'obésité sur l'insulinémie concluent qu'un hyperinsulinisme est associé au diabète et qu'il est aggravé par l'obésité ; lorsque le diabète est plus sévère, avant cependant que n'apparaisse une glycosurie à jeun, l'hyperinsulinisme diminue, et plus chez les sujets de poids normal que chez les obèses. Nous-

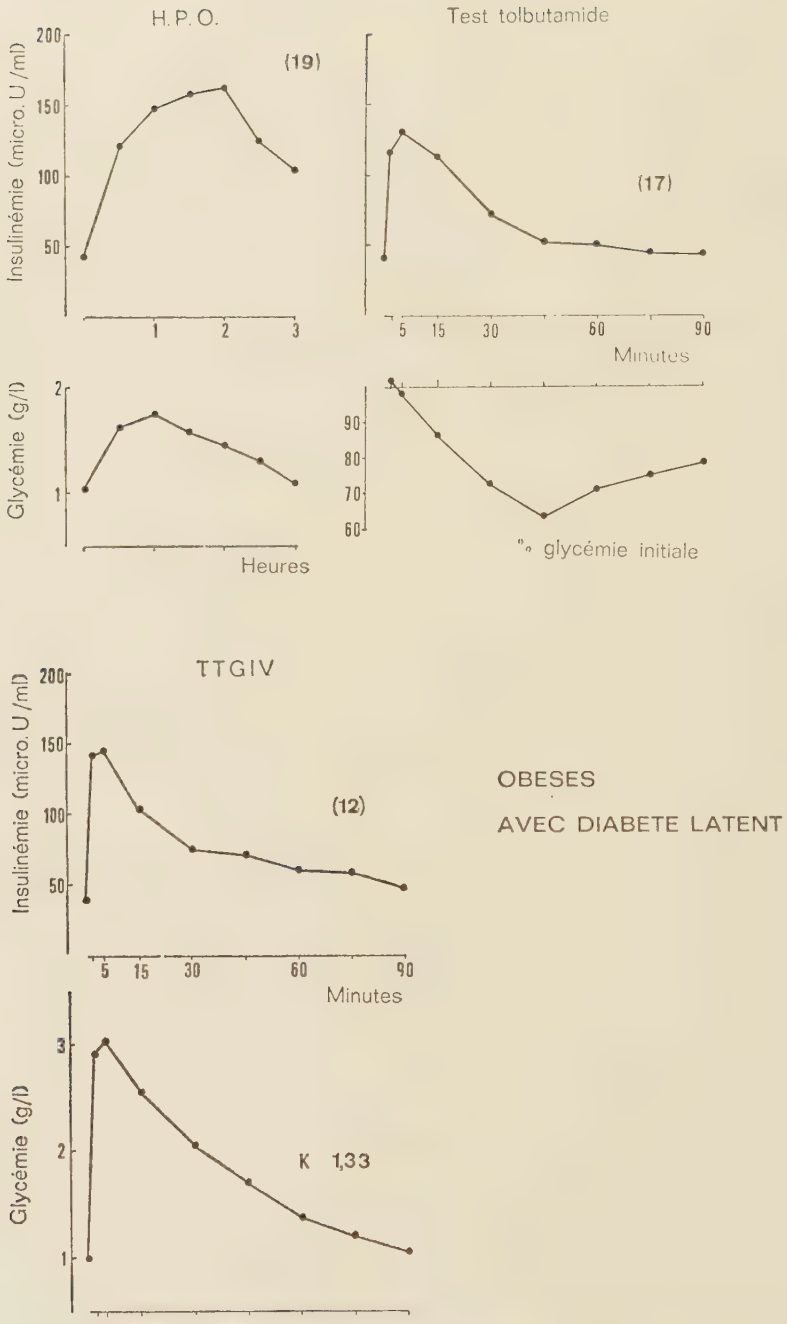


Fig. 10 — Les nombres entre parenthèses représentent le nombre de sujets.

même (215), avons mis en évidence un hyperinsulinisme chez des obèses diabétiques latents et plus encore diabétiques confirmés, tout au moins tant que le diabète n'est pas trop sévère.

L'accumulation des résultats permet à l'heure actuelle de classer les sujets en plusieurs catégories selon l'importance de la diminution de la tolérance au glucose.

Résultats personnels

38 obèses présentant une baisse de la tolérance au glucose ou un diabète clinique ont été étudiés.

a) Obèses diabétiques latents

Ce sont 23 sujets (4 hommes et 19 femmes dont 3 de moins de 15 ans), l'âge moyen est de 29 ans (extrêmes 11 et 59). La taille moyenne est de 1,58 m, le poids moyen de 86 kg (extrêmes 64 et 125) ; l'excès de poids moyen de 51 % (extrêmes 19 et 103).

— Lors de l'H.P.O. (fig. 10 — 19 cas), l'insulinémie s'élève de 43 à 162 micro. U/ml en moyenne, le chiffre maximal est atteint à la 2^{e} heure, mais il existe des variations importantes, l'ascension maximale se situant entre 65 et 550 micro. U/ml selon les sujets.

— Lors du T.T.G.I.V. (12 cas), alors que le coefficient d'assimilation glucidique est de 1,33 10^{-2} (moyenne des valeurs de K), l'insulinémie s'élève de 39 à 145 micro. U/ml à la 5^{e} minute et redescend parallèlement à la glycémie.

— Lors du test à la Tolbutamide (17 cas), la glycémie atteint son chiffre le plus bas à la 45^{e} minute, donc plus tard que chez les sujets normaux mais a commencé sa remontée à la 60^{e} minute ; l'insulinémie s'élève de 42 à 133 micro. U/ml, mais, alors que chez les sujets normaux le chiffre maximum se situe très nettement à la 2^{e} minute, l'ascension est ici moins rapide et plus prolongée, le retour à la normale ne se faisant qu'à la 45^{e} minute alors que la glycémie est au plus bas.

b) Obèses diabétiques confirmés

Ce sont 15 sujets chez lesquels la sévérité du diabète influe fortement sur les valeurs de l'insulinémie. Il est apparu nécessaire de séparer deux groupes selon que la glycémie à jeun est ou non supérieure à 1,30 g/l.

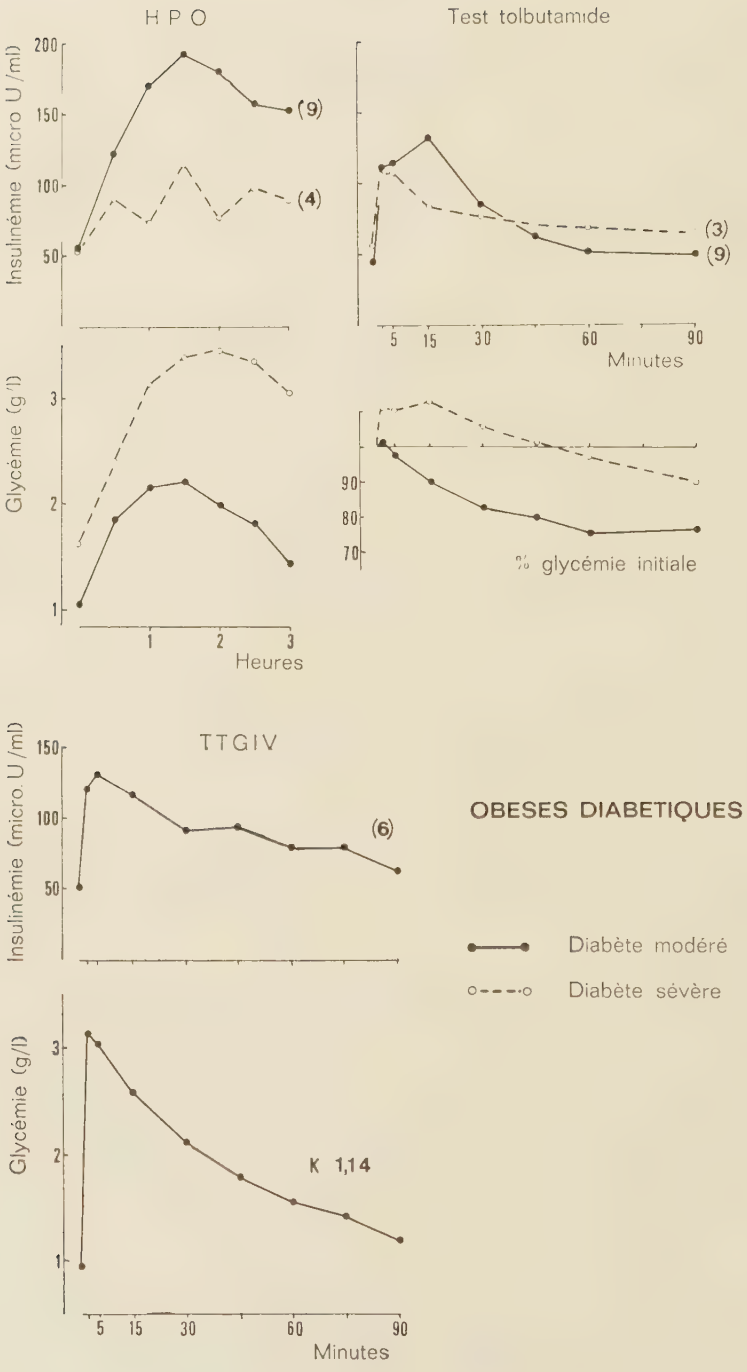

H P O
Test tolbutamide
Insulinémie (micro U/ml)
200
150
100
50
(9)
(4)
(3)
(9)
5
15
30
60
90
Minutes
Glycémie (g/l)
3
2
1
1
2
3
Heures
90
80
70
% glycémie initiale
TTGIV
Insulinémie (micro U/ml)
150
100
50
(6)
Glycémie (g/l)
3
2
1
K 1,14
5
15
30
60
90
Minutes
OBESES DIABETIQUES
Diabète modéré
Diabète sévère

Fig. 11. —

1° Glycémie a jeun inférieure a 1,30 g/l

Ce groupe représente 9 sujets dont la glycémie au cours de l'H.P.O. ne dépasse pas 3 g/l (fig. 11). Il existe de façon constante un hyperinsulinisme net à jeun (55 micro. U/ml) qui s'exagère lors de l'H.P.O. pour atteindre en moyenne 191 micro. U/ml à la 90e minute, les chiffres extrêmes de la valeur maximale étant 140 et 300 micro. U/ml ; l'insulinémie reste élevée tout au long de l'épreuve.

— Lors du T.T.G.I.V. (6 cas), la valeur moyenne du K est de 1,14 10^{-2}, l'insulinémie s'élève moins et redescend plus lentement qu'en cas de diabète latent.

— Lors du test à la tolbutamide (9 cas) alors que la glycémie baisse progessivement pour atteindre 25 % au-dessous du chiffre initial à la 60e minute, et n'accuse pas de remontée par la suite, l'insulinémie s'élève lentement atteignant son chiffre maximum de 130 micro. U/ml à la 15e minute.

En résumé, on observe un hyperinsulinisme constant après prise de glucose par voie orale, une lenteur de la décharge d'insuline après tolbutamide et peu d'efficacité de l'insuline sur le taux de la glycémie.

2° Glycémie supérieure a 1,30 g/l

Chez ces 6 sujets les résultats sont moins concordants : on peut cependant noter que :

— Lorsque la glycémie dépasse 3 g/l pendant l'H.P.O. (4 cas) bien qu'il existe un hyperinsulinisme à jeun (53 micro. U/ml), l'élévation est inférieure à celle observée en cas de diabète moins sévère, de même la tolbutamide provoque une sécrétion d'insuline moins importante ; il n'y a cependant pas de faillite pancréatique totale comme elle est observée chez les diabétiques maigres présentant des glycémies du même ordre (fig. 4) ;

Dans deux cas où la flèche hyperglycémique ne dépasse pas 3 g/l on observe :

— Une fois un hyperinsulinisme très important à jeun (78 micro. U/ml) et réactionnel au glucose par voie orale (fig. 12, S.N.C.F. 0.886, homme 40 ans, 1,69 m, 80 kg, I.D.M. + 103, pas d'antécédents familiaux de diabète, T.A. 19/13), résultats analogues après T.T.G.I.V. et tolbutamide, l'insulinémie s'élevant à 175 micro. U/ml à la 30e minute.

— Une fois une défaillance pancréatique modérée (fig. 12 H.H. 13679, homme 52 ans, 1,74 m, 155 kg, I.D.M. + 18, pas d'antécédents familiaux de diabète), résultats analogues lors du T.T.G.I.V. et du test à la tolbutamide.

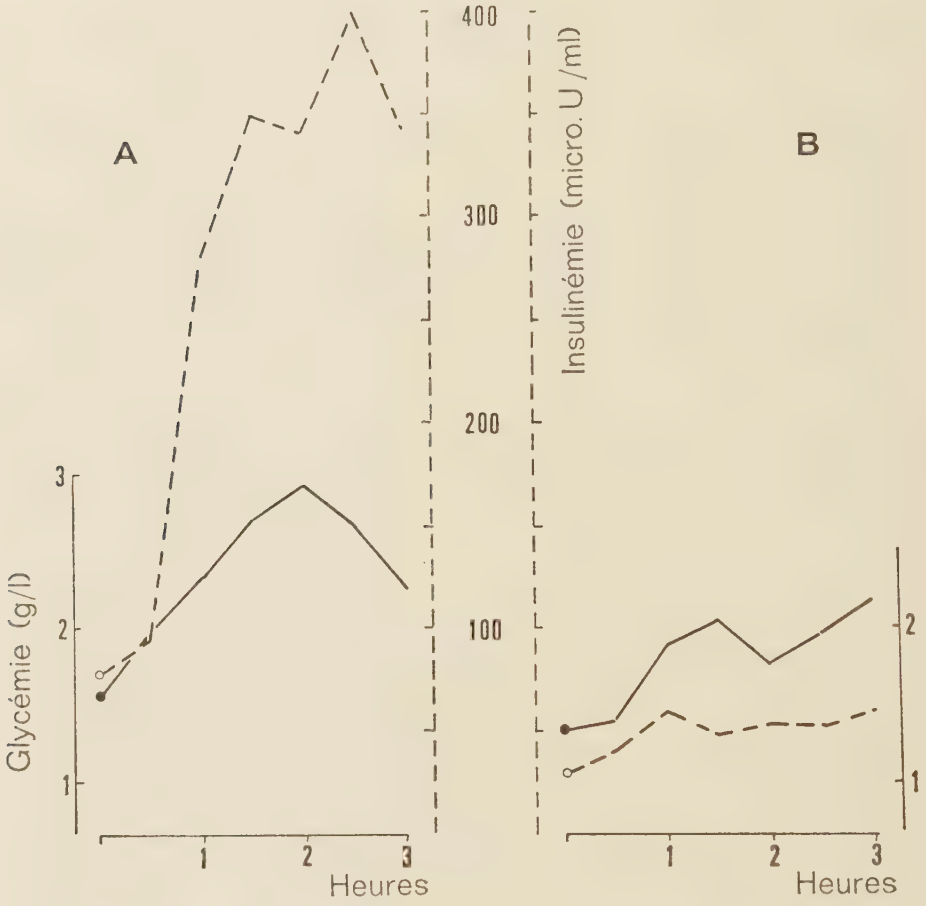


Fig. 12. — H.P.O. chez deux obèses diabétiques. (Glycémie à jeun > 1,30 g/l, flèche hyperglycémique < 3 g/l).

Interprétation

Des données recueillies dans la littérature, notamment des faits nombreux rapportés par Berson et Yalow (19) ainsi que de nos propres résultats, on peut retenir plusieurs notions.

Il existe, dans le diabète gras, un hyperinsulinisme à jeun et réactionnel à la stimulation pancréatique. Non seulement le pancréas n'est pas épuisé mais il réagit fortement, bien qu'avec un peu de retard, et des charges successives en glucose (235) permettent d'obtenir des insulinémies très élevées. Les capacités pancréatiques sont-elles plus grandes que chez le sujet normal ? La difficulté d'obtenir et de conserver une glycémie très élevée surtout par administration orale de glucose, chez le sujet normal, ne permet pas de connaître le chiffre maximal d'insulinémie qu'un sujet est capable de maintenir. Cependant, sous l'influence de la tolbutamide, les diabétiques obèses libèrent une plus grande quantité d'insuline, ce qui suggère des réserves pancréatiques en permanence plus élevées, malgré l'hyperinsulinisme à jeun.

Cet hyperinsulinisme avec hyperglycémie témoigne d'une résistance à l'action de l'insuline, comme le met bien en évidence la comparaison des résultats obtenus chez les diabétiques maigres et obèses. L'hyperglycémie persistant malgré l'élévation de l'insulinémie continue de stimuler le pancréas, expliquant que la sécrétion se maintienne plus haut et plus longtemps que chez le sujet normal.

Quelle que soit la sévérité du diabète, l'hyperinsulinisme existe à des degrés divers. Même un diabète important s'accompagne d'un hyperinsulinisme à jeun qui ne représente pas les capacités maximales du pancréas puisque la stimulation par le glucose ou la tolbutamide peut encore modérément accroître l'insulino-sécrétion, ceci à la différence du diabète maigre.

On peut dégager certaines relations entre les perturbations de métabolisme glucidique et les modifications de l'insulinémie.

Dès le stade de diabète latent il existe un hyperinsulinisme modéré à jeun et réactionnel à l'ingestion comme à l'injection de glucose ou de tolbutamide ; les résultats de Yalow et Berson (238) concordent avec les nôtres. On retrouve aussi déjà une certaine paresse pancréatique à répondre au stimulus. Au cours de l'H.P.O. le chiffre maximal de l'insulinémie n'est atteint qu'à la 2^{e} heure alors que la glycémie a déjà commencé à baisser. Après injection de tolbutamide, la sécrétion est moins brutale, la valeur maximale se situe à la 5^{e} minute, et le pic n'est pas aussi effilé que chez les sujets normaux (ou les obèses non diabétiques [cf. infra, fig. 18]).

Au stade de diabète confirmé : la série beaucoup plus importante de Yalow et Berson (238) confirme les résultats que nous avons obtenus.

— Un diabète modéré, soit en moyenne avec une glycémie à jeun inférieure à 1,30 g/l et une hyperglycémie provoquée orale ne dépassant

pas 3 g/l, s'accompagne des mêmes modifications de l'insulinémie que dans le diabète latent mais plus prononcées. Hyperinsulinisme plus important, paresse pancréatique à répondre à la tolbutamide plus grande avec réponse glycémique plus faible et retardée. Dans aucun de nos cas nous n'avons noté de faillite pancréatique, la valeur maximale de l'insulinémie lors de l'H.P.O. a toujours été supérieure à 140 micro. U/ml. Bien que l'hyperinsulinisme soit plus important, la tolérance au glucose est plus faible que dans le diabète latent, ceci est en faveur d'une inefficacité encore plus grande de l'insuline sur le taux de la glycémie.

— Le diabète plus sévère bien que non cétosique, rarement glycosurique à jeun et sans amaigrissement spontané, s'accompagne d'une diminution des capacités pancréatiques, tant dans notre petit groupe que chez les 8 sujets de Berson et Yalow mais ceci ne représente qu'une moyenne. Les résultats sont variables d'un sujet à l'autre, fonctions des capacités de résistance du pancréas vis-à-vis du surmenage qui lui est demandé. Ce pancréas est cependant capable de produire des taux d'insuline égaux ou supérieurs à ceux des sujets normaux bien qu'avec moins de rapidité, l'insuffisance n'est encore ici que relative.

Quand on inclue le diabète chez les sujets antérieurement obèses et dont l'amaigrissement a été spontané, nous avons vu que dans trois cas personnels il existait une défaillance pancréatique. Samols (177) englobe cependant dans un même groupe de diabétiques hyperinsulinémiques, des sujets obèses et antérieurement obèses, sans toutefois préciser leur nombre et leur poids. Il est possible que la chute de poids entraîne la diminution de l'insulino-sécrétion, mais plus vraisemblable que celle-ci précède l'amaigrissement spontané et en soit la cause.

L'évolution clinique suit-elle ce schéma ? Existe-t-il un passage progressif plus ou moins rapide, non obligatoire et parfois réversible par ces différentes étapes au cours desquelles, tandis que la tolérance au glucose diminue, l'hyperinsulinisme s'exagère, donc s'accroît la résistance à l'insuline, puis diminue et disparaît pour laisser finalement place avec l'amaigrissement à un diabète insulino-prive ?

Ceci est réalisé quant à la glycémie. J. Vague a décrit en 1960 (208) les quatre stades conduisant de l'obésité au diabète.

Stade I : tolérance normale au glucose et souvent courbe d'H.P.O. plate ou hypoglycémie secondaire ;

Stade II : prédiabète correspondant à ce qu'on dénomme actuellement diabète latent ;

Stade III : diabète confirmé avec hyperglycémie à jeun ;

Stade IV : diabète plus sévère avec amaigrissement spontané.

Les trois premiers stades sont réversibles par l'amaigrissement volontaire.

Il est impossible d'affirmer que les modifications de l'insulinémie évoluent selon un schéma analogue ; les obèses dont la glycémie dépasse 1,30 g/l se recrutent peut-être parmi ceux, assez rares, dont l'insulinémie n'est que modérément élevée, aux stades de diabète latent ou modéré. Seule une étude longitudinale serait décisive. Cependant, la quasi constance de l'hyperinsulinisme chez les obèses diabétiques latents, les relations très nettes entre perturbations glycémiques et insulinémiques, la paresse pancréatique à répondre à la tolbutamide, d'autant plus marquée que le diabète est plus sévère, sont en faveur d'une évolution non obligatoire, plus ou moins rapide, passant par un hyperinsulinisme de plus en plus important suivi d'une défaillance pancréatique, sans préjuger des causes originelles. Ceci conduit toutefois à supposer que la résistance à l'insuline s'accroît avec l'évolution du syndrome.

Plusieurs problèmes sont alors soulevés :

1° Un hyperinsulinisme étant retrouvé chez presque tous les obèses diabétiques latents, précède-t-il la diminution de la tolérance au glucose, et dans ce cas l'hyperinsulinisme est-il un stigmate de diabète potentiel ?

2° Quand apparaît cet hyperinsulinisme ? Est-il constitutionnel ou acquis ?

3° Précède-t-il la résistance à l'insuline, responsable peut-être alors de malaises hypoglycémiques souvent notés au début du diabète gras, ou est-il réactionnel à celle-ci ?

4° Est-il relié au diabète, à l'obésité ou à la conjonction de ces deux syndromes ?

L'étude de l'insulinémie dans les obésités sans diabète peut nous permettre de mieux poser ces problèmes ; nous les reverrons au chapitre IV.

C. — **Diabètes d'étiologie particulière**

Nous groupons ici les diabètes et simples diminutions de la tolérance au glucose survenant dans des conditions particulières plus ou moins exceptionnelles. Les différents aspects de leur physiopathologie rendent particulièrement intéressante l'étude de l'insulino-sécrétion. Cependant les données sont encore relativement peu fournies et autorisent rarement une conclusion.

1) *DANS L'ACROMÉGALIE*

Le type du diabète par résistance à l'insuline est ici réalisé. On le retrouve chez 20 à 25 % des acromégales, mais la majorité de ceux-ci ont une diminution de la tolérance au glucose.

Randle, en 1954 (155), observe dans des plasmas d'acromégales une activité insulinique élevée par la méthode au diaphragme de rat. Yalow et Berson (234) notent chez deux acromégales, après hyperglycémie provoquée orale, une réponse insulinémique à la limite supérieure de la normale. Grodsky et Forsham (77), en 1963, retrouvent une insulinémie élevée à jeun chez quatre acromégales évolutifs sur cinq. Les résultats se sont multipliés depuis et deux éléments semblent particulièrement en rapport avec les modifications de l'insulinémie, l'existence et le degré d'une diminution de la tolérance au glucose d'une part, l'évolutivité de l'acromégalie d'autre part. En effet :

— Cerasi et Luft (33), au cours d'une perfusion de glucose selon leur protocole qui permet d'obtenir une insulinémie d'environ 150 à 250 micro. U/ml chez le sujet normal, obtiennent chez 9 acromégales les résultats suivants :

Chez trois d'entre eux dont l'acromégalie est fortement évolutive, la tolérance au glucose (T.T.G.I.V.) normale, la sécrétion d'insuline est exagérée, s'élevant dans un cas à 1.200 micro. U/ml.

Chez trois autres, dont l'acromégalie est faiblement évolutive, la tolérance au glucose légèrement diminuée (K 10^2 : 1,33, 1,22, 1,82) il n'y a qu'un hyperinsulinisme modéré mais une sécrétion retardée.

Enfin, les trois derniers cas, peu ou non évolutifs, diabétiques (K 10^2 : 0,77, 1,08, 0,98) ont une insulinémie de base élevée mais réagissent peu et lentement à la perfusion glucosée.

Pour KARAM, GRODSKY et coll. (99) l'hyperinsulinisme est plus en rapport avec l'évolutivité de l'acromégalie qu'avec l'état diabétique. Chez 10 acromégales en évolutivité, 7 à tolérance glucidique normale et 3 modérément diabétiques, il existe un hyperinsulinisme important lors de l'hyperglycémie provoquée orale. Dans 7 cas d'acromégalie non évolutive, dont 2 avec diabète, on ne retrouve pas d'hyperinsulinisme.

Résultats personnels

Ils concernent trois acromégales non obèses, deux sont diabétiques, un, diabétique latent. L'évolutivité de l'acromégalie est jugée sur des critères cliniques.

H.F. 13.269 (fig. 13 A), femme, 40 ans, 1,62 m, 63 kg.

Pas d'antécédents familiaux de diabète.

Acromégalie évolutive, début 4 ans plus tôt.

Diabète latent.

Hyperinsulinisme net au T.T.G.I.V. et au test à la tolbutamide.

Retour à la normale de ce dernier 2 mois après implantation hypophysaire d'Yttrium radioactif.

H.F. 12.927 (fig. 13 B), femme, 40 ans, 1,59 m, 56,9 kg.

Père obèse et diabétique.

Acromégalie évolutive, début apparent trois ans plus tôt.

Diabète modéré.

Hyperinsulinisme à jeun (77, 88 et 75 micro. U/ml) et après stimulation.

Un an après radiothérapie (7.800 r hypophyse), persistance du diabète modéré mais disparition de l'hyperinsulinisme (HPO) ; seule persiste une paresse pancréatique.

HF 10.339 (fig. 13 C), femme, 41 ans, 1,67 m, 63 kg.

Pas d'antécédents familiaux de diabète.

Acromégalie ayant débuté 10 ans plus tôt, non évolutive (implantation hypophysaire il y a 2 ans).

Diabète sévère, très faible réponse pancréatique.

Pas de modification du diabète et de l'insulinémie deux mois après cobalthérapie (6.000 r hypophyse).

Dans ces trois observations, l'hyperinsulinisme est lié à l'évolutivité de l'acromégalie beaucoup plus qu'à l'état diabétique. Après destruction hypophysaire, l'insuline est devenue plus efficace sur la glycémie dans les deux cas où l'acromégalie était auparavant évolutive.

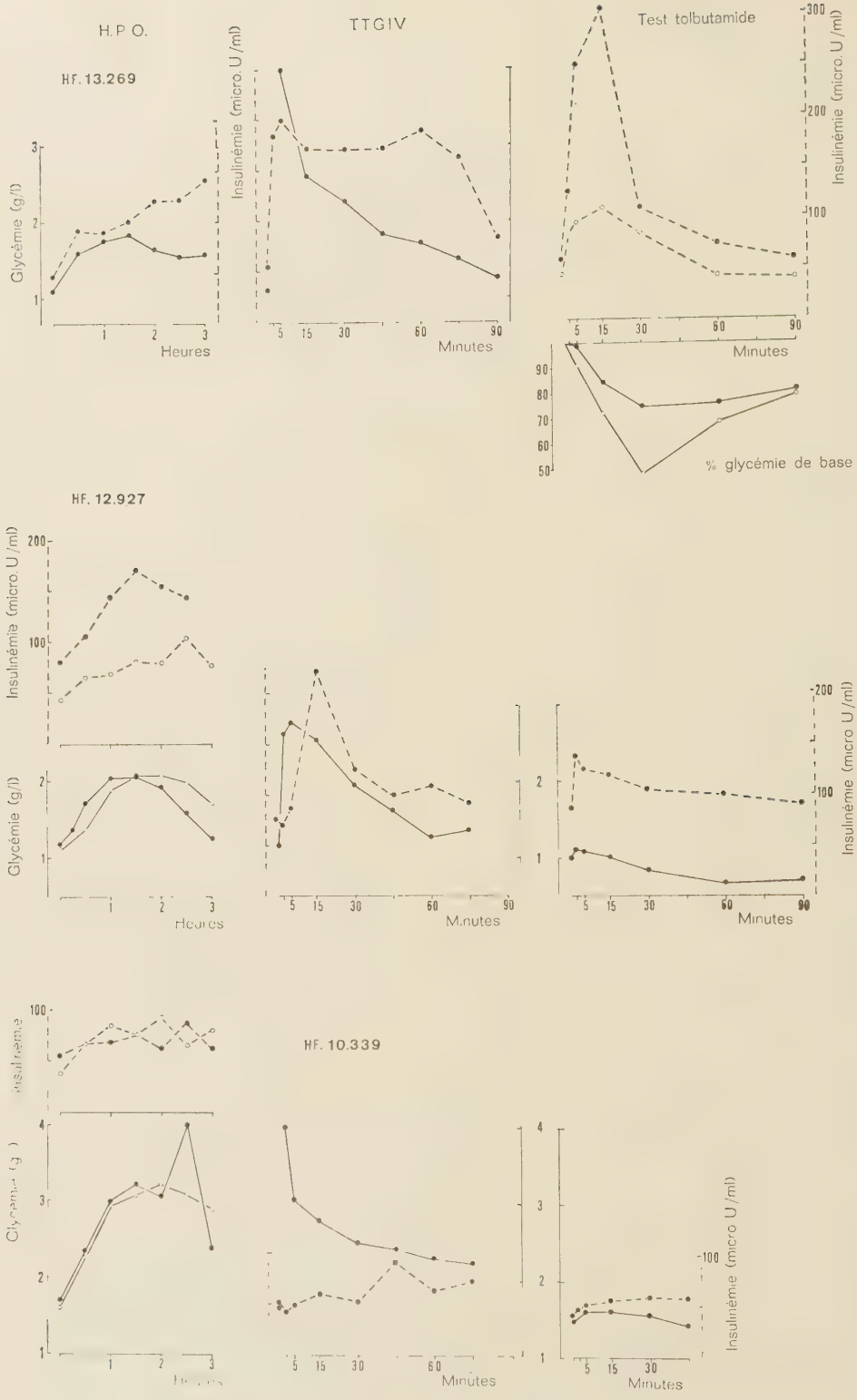


Fig. 13. — Trois acromégalies : ●—● avant traitement,
o—o après traitement,
en trait plein : glycémie,
en pointillé : insulinémie.

Interprétation

L'hormone somatotrope ne provoque pas directement de stimulation pancréatique puisque la perfusion de 10 mg d'hormone humaine en 5 heures ne modifie ni la glycémie ni l'insulinémie de 5 sujets normaux (Stein, Kipnis et Daughaday, 191).

Elle entraîne une insulino-résistance responsable, lors d'une charge en glucose, d'hyperinsulinisme et parfois même de diminution de la tolérance au glucose. Il en est ainsi chez le sujet normal, une injection intramusculaire de 10 mg d'hormone somatotrope humaine 90 minutes avant la charge orale en glucose élève modérément la réponse insulinémique à celle-ci chez trois sujets sur quatre de Karam (98), vers la 4e heure d'une perfusion de 2 mg de somatotrope humaine par heure, l'hyperglycémie provoquée orale devient de type diabétique et entraîne un hyperinsulinisme important (Kipnis, 104). Ce phénomène est plus net encore dans l'insuffisance hypophysaire. Stein, Kipnis et Daughaday (191) ont obtenu après injection de 10 mg de somatotrope humaine pendant 4 à 7 jours, une courbe de tolérance au glucose peu altérée et une multiplication par 3 à 5 de la réponse insulinémique. Luft et Cerasi (118) observent dans les mêmes conditions, diabète, hyperinsulinisme à jeun et réactionnel à la perfusion de glucose dans trois cas.

Chez le chien injecté avec 3 mg/kg de somathormone tous les jours, la valeur de l'insulinémie à jeun augmente dès le 2e jour, la tolérance au glucose (T.T.G.I.V.) se détériore progressivement tandis que la réponse insulinémique s'accentue, maximale vers le 4e jour pour diminuer vers le 11e alors que le diabète s'exagère (Campbell et Rastosi, 30). Wallace et Basset (228) obtiennent des résultats analogue chez le mouton, l'hyperinsulinisme étant nettement proportionnel à la positivité du bilan azoté.

Pour tenter d'expliquer cette insulino-résistance on peut invoquer le rôle de l'élévation des acides gras libres du plasma, secondaire à l'administration d'hormone somatotrope. En effet, un taux élevé d'acides gras libres inhibe l'utilisation cellulaire du glucose, entraîne un hyperinsulinisme réactionnel (Felber et Vannotti, 65) et la baisse de la tolérance glucidique suit fidèlement les modifications des acides gras libres après injection de somathormone (Kipnis, 104). Une action directe de la somathormone sur le transport membranaire du glucose est aussi probable (104).

Chez l'acromégale, la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinisme qui en découle sont liés plus à l'évolutivité de l'acromégalie qu'à l'état diabé-

tique comme le montrent les résultats de Cerasi (33), Karam (99), et le rôle joué par la destruction hypophysaire qui fait disparaître l'hyperinsulinisme lorsque l'acromégalie était évolutive.

Lorsqu'il existe un diabète, s'y associe dans les cas présentés par Cerasi et Luft et dans les nôtres, une défaillance pancréatique plus ou moins importante avec retard de la réponse insulinémique à l'administration de glucose.

Plusieurs degrés peuvent donc être théoriquement distingués dans le retentissement de l'acromégalie sur le métabolisme glucidique.

— Acromégalie évolutive, hyperinsulinisme réactionnel sans retard de la sécrétion pancréatique, tolérance au glucose normale ;

— Acromégalie évolutive, hyperinsulinisme, mais réponse retardée, diminution modérée de la tolérance au glucose ;

— Acromégalie évolutive, latence importante de la réponse pancréatique, hyperinsulinisme moins net, diabète ;

— Acromégalie non évolutive, pas d'hyperinsulinisme mais défaillance pancréatique avec diabète résiduel, analogue au diabète métahypophysaire de Young.

La destruction hypophysaire améliore ces diabètes lorsque l'acromégalie est évolutive mais il peut persister des séquelles pancréatiques d'autant plus importantes que le diabète était plus sévère.

Que ces différents degrés de retentissement sur la glyco-régulation soient rencontrés n'implique pas que ce schéma d'évolutivité d'un diabète par résistance à l'insuline puisse être tracé dans chaque cas et que le passage d'un stade à l'autre soit constant. Des facteurs constitutionnels de résistance pancréatique sont certainement en jeu comme le suggère la statistique de Coggeshall et Root citée par Joslin (95, p. 620) sur 153 acromégales, 29 deviennent diabétiques, dont 6 avec antécédents familiaux de diabète alors que ces antécédents n'étaient présents que chez 3 des 124 restant.

2) *DANS LE SYNDROME DE CUSHING*

Sur une série bien étudiée de 50 cas, Soffer, Iannacone et Gabrilove en 1961 (189) observent une diminution de la tolérance au glucose chez 42 sujets (84 %) dont 15 avec diabète franc (glycémie à jeun entre

1,35 et 2 g/l), toutes anomalies qui disparaissent après guérison du syndrome. Des résultats analogues, à savoir l'extrême fréquence d'un état diabétique, sont retrouvés par tous les auteurs.

Les données concernant l'insulinémie sont encore peu nombreuses.

Schwarz (183), dans un cas avec diabète latent trouve, après double prise orale de 50 g de glucose, une « activité insulinique » (par la méthode à la graisse épididymaire de rat) très élevée.

Karam et coll. (99) chez huit sujets porteurs d'un syndrome de Cushing chirurgicalement confirmé, et dont la tolérance au glucose est plus ou moins franchement perturbée, observent, après prise orale de 100 g de glucose, un hyperinsulinisme chez cinq malades obèses quel que soit le degré du diabète et l'ancienneté du syndrome de Cushing alors que les trois autres sujets non obèses ont une insulinémie normale. De plus l'administration de 10 mg de Dexaméthazone en 24 heures chez trois sujets normaux et de 18 mg en quatre jours chez un autre n'a pas permis de mettre en évidence un hyperinsulinisme bien que la tolérance au glucose soit abaissée. Cet auteur rattache donc l'hyperinsulinisme à l'obésité plutôt qu'à l'hyperfonctionnement cortico-surrénal.

Klink et Estrich (106) notent après injection intraveineuse de 25 g de glucose dans cinq cas de syndrome de Cushing, trois fois une réponse insulinémique forte alors que le T.T.G.I.V. est de type diabétique, une fois une réponse normale, la tolérance au glucose étant modérément perturbée, une fois une réponse faible, ce dernier sujet étant diabétique et génétiquement prédisposé.

Résultat personnel

L'incertitude des relations entre le syndrome de Cushing et les modifications de la sécrétion pancréatique, de même que la rareté des observations publiées nous autorisent à rapporter celle d'une hyperplasie surrénale bilatérale avec hirsutisme.

HF 10.795 (fig. 14), femme, 43 ans, 1,61 m, 76 kg, T.A. 20-11, quelques vergetures rosées, hypertrichose considérable, 17 CS : 24,1 mg/j ; 17 OHCS : 11,4 mg/j.

Syndrome évoluant depuis une dizaine d'années et pour lequel une surrénalectomie bilatérale sub-totale est effectuée sur deux surrénales hyperplasiques en 1964. Depuis, peu d'amélioration des signes cliniques, persistance de taux élevés de 17 CS (13 mg/j) en moyenne et de 17 OHCS (entre 10 et 12,6 mg/j).

— Anomalies mineures de la tolérance au glucose.

— Hyperinsulinisme sans défaillance pancréatique.

— Test à la Tolbutamide : peu d'efficacité de l'insuline endogène.

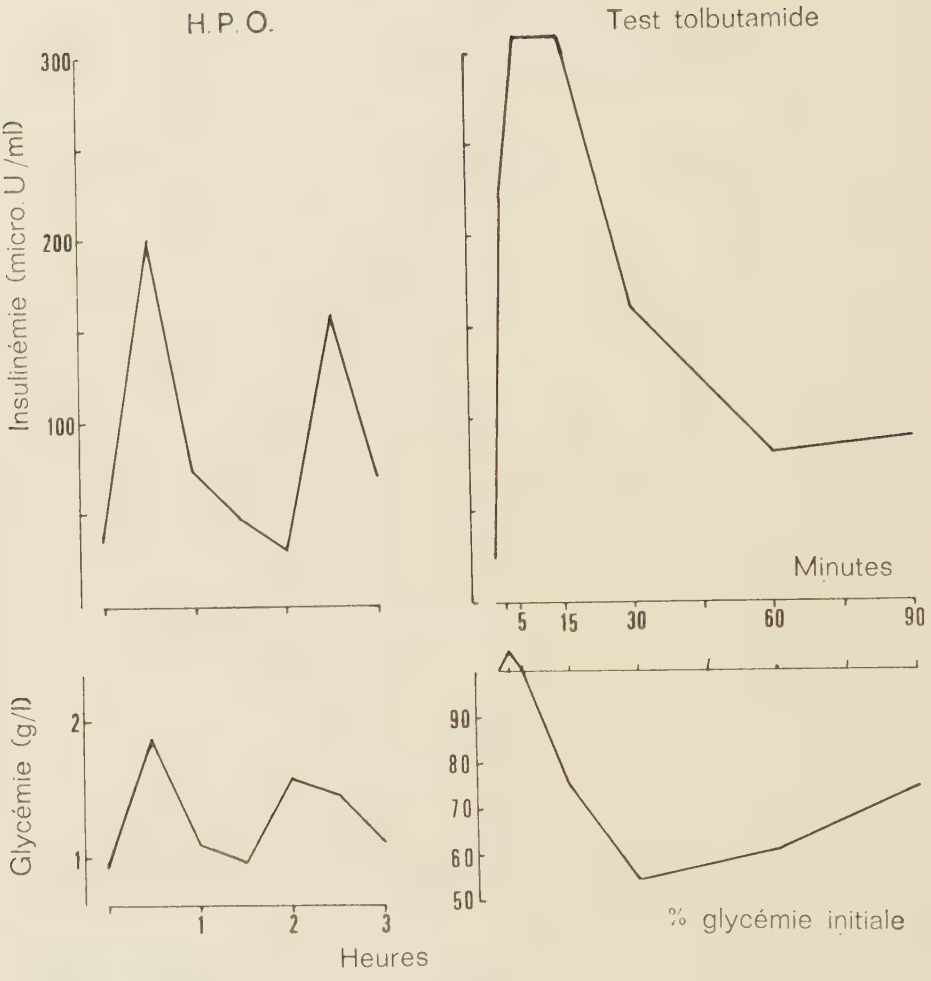


Fig. 14. — Hypercorticisme par hyperplasie corticosurrénale bilatérale.

Interprétation

Les anomalies de la tolérance au glucose sont extrêmement fréquentes, à peu près comme dans l'acromégalie, et cependant l'hyperinsulinisme, bien que fréquemment retrouvé, ne l'a pas été constamment. Or, on s'attendrait à ce que des diabètes de ce type soient associés à un hyperinsulinisme, il est en effet admis que le cortisol s'oppose à l'action de l'insuline, que le diabète stéroïdien expérimental s'accompagne d'hypertrophie et d'hyperplasie langérhansienne (9).

Il est possible que ces études, encore peu nombreuses, et réalisées avec des protocoles différents, se voient infirmées par la suite.

Mais s'il y a diabète, c'est qu'il existe une insuffisance pancréatique relative ou absolue. On peut supposer que l'état diabétique sans hyperinsulinisme rencontré dans certains syndromes de Cushing relève d'une défaillance pancréatique mineure et momentanée qu'extériorise la résistance à l'insuline endogène sous l'influence de l'hypercortisolisme. Cette défaillance disparaît toujours après guérison de la maladie. Elle est peut-être en rapport avec l'intensité du catabolisme protidique défavorisant la synthèse de l'insuline. Ceci serait en accord avec les résultats de KARAM pour lequel l'hyperinsulinisme n'existe que quand il y a excès de poids, donc vraisemblablement fonte musculaire peu importante, avec le fait que le diabète est transitoire (il n'y a donc pas d'épuisement pancréatique par surmenage comme dans le cas de l'acromégalie) et avec l'observation que nous avons rapportée dans laquelle l'hypercorticisme global ne provoque pas de catabolisme protéique.

3) *DIABÈTE LIPOATROPHIQUE*

Associant, dans sa forme évoluée, une disparition complète du tissu adipeux sous-cutané ,une hépatomégalie de surcharge, une hyperlipémie et un diabète insulino-résistant non cétosique, ce syndrome rare soulève des problèmes physio-pathologiques encore imparfaitement élucidés.

Le diabète est apparu après la lipo-atrophie dans tous les cas connus sauf quatre. Il reste longtemps absent chez l'enfant et n'est pas constant par la suite, noté seulement dans 70 % de 30 cas revus par DE GENNES et SALTIEL (47). Il peut être biologiquement très important, la glycosurie arrivant à atteindre 280 g par 24 heures en dépit d'une symptomatologie fonctionnelle très discrète. L'insulino-résistance, fréquente, minime ou considérable jusqu'à tolérer 2.000 unités d'insuline quotidienne, s'installe

progressivement. Elle est vraisemblablement en relation soit avec l'absence d'effecteur tissulaire, soit avec un facteur antagoniste de l'insuline isolé par Lawrence, Merlyn et Conn (112) puis par Louis, Conn et Minick (116) de l'urine de ces sujets.

L'activité insulinique plasmatique a été trouvée élevée dans un cas par Schwartz, Schaffer et Renold (182) et dans un autre, de Seip et Trygstadt (183 a), multipliée par dix.

Samols (177) note un hyperinsulinisme majeur et une faible efficacité de l'insuline lors du test à la tolbutamide dans trois cas, et chez deux fillettes lipo-atrophiques de 3 et 2 ans, l'hyperinsulinisme est retrouvé bien que la tolérance au glucose soit normale. Dans un cas avec hyperlipémie et hyperglycémie importante (Hamwi et coll., 86) la glycémie s'élève de 2 à 4 g/l lors de l'hyperglycémie provoquée orale alors que l'insulinémie (dosée par Yalow et Berson) passe lentement de 33 à 120 micro. U/ml. Elle reste donc dans les limites de la normale mais plus haut qu'il n'est habituel de l'observer dans les diabètes de cette sévérité et l'on doit noter ici qu'une dose de 1.000 unités d'insuline est nécessaire pour abaisser modérément la glycémie. Rosselin et coll. (162) rapportent par contre un cas de diabète franc dans lequel l'insulinémie s'élève pendant l'hyperglycémie provoquée orale de 90 à 320 micro. U/ml, la glycémie passant de 1,86 à 3,76 g/l.

Une observation surtout est à retenir car elle a été suivie au cours de différentes phases évolutives. Boudin, De Gennes et coll. (25) ont vu apparaître le diabète chez une femme dont la lipo-atrophie évoluait depuis 13 ans, avec hépatomégalie et hyperlipémie. Après une phase où seule était perturbée l'hyperglycémie provoquée orale, le diabète s'est installé avec une insulino-résistance modérée, 20 unités d'insuline entraînant une chute glycémique de 40 % environ, l'insulinémie à jeun était de 87, 60 et 120 micro. U/ml pour une glycémie de 1,40 à 2,40 g/l. Par la suite, l'insulinémie à jeun lors d'une période de lactescence du sérum a été trouvée à 300 micro. U/ml (Derot et coll., 53). Enfin, le régime hypolipidique a fait considérablement régresser l'hyperlipémie et l'hépatomégalie, permettant une légère reprise de poids, tout en normalisant presque le test de tolérance au glucose par voie veineuse (K = 1,10) et le taux de l'insulinémie qui est à jeun de 60 et s'élève à 140 micro. U/ml à la 30^{e} minute (Rosselin et coll., 162).

Résultat personnel

Nous devons à l'obligeance du Pr Orsini l'exploration d'un cas très particulier rapporté complètement par ailleurs (142). Il s'agit d'une lipo-atrophie généralisée avec diabète latent et tumeur de la partie antérieure du troisième ventricule.

Mi. M. (fig. 15), fillette de 3 ans et 4 mois, 0,95 m, 11 kg, pas d'antécédents familiaux de diabète ou de maigreur. La lipo-atrophie, évoluant depuis l'âge de 21 mois, est presque complète actuellement, les boules de Bichat étant encore un peu perceptibles ; s'y associe un aspect de pseudo-hypertrophie musculaire aux membres inférieurs avec veines très saillantes. L'appétit est conservé de même que le bon caractère.

— Pas d'hépatomégalie ni d'hyperlipémie (5,20 g/l) ;

— Métabolisme de base : + 30 % ;

— Sensibilité à l'insuline exogène normale.

H.P.O. (11 g de glucose) glycémie mesurée par micro méthode à la glucose-oxydase, de type diabétique, au cours de laquelle les acides gras libres, primitivement élevés, s'abaissent normalement.

L'insulinémie, bien que partant d'un taux modérément élevé (54 micro. U/ml) reste ensuite dans les limites normales.

Le taux des acides gras libres plasmatiques, mesuré par la méthode de Dole (57) est élevé le matin à jeun (1,758, 0,976, 1,732 meq/l à quelques jours d'intervalle) mais n'est pas influencé par l'injection sous-cutanée de 0,1 mg d'adrénaline, dose peut-être trop faible.

La lipoatrophie a précédé le diabète, elle est sans doute la conséquence, par l'intermédiaire d'une lipolyse accrue, de l'atteinte diencéphalique. Le diabète est latent, et l'insuline efficace.

Interprétation

Les relations entre lipo-atrophie et diabète ne sont pas établies avec certitude.

La lipoatrophie peut avoir une origine périphérique par anomalie primitive de la cellule adipeuse, ou centrale, libération de « lipomobilizing hormone » ou d'un principe directement antagoniste de l'insuline sur le tissu adipeux (Louis et coll., 116).

Le diabète s'accompagne d'un hyperinsulinisme excessivement important, celui-ci a même précédé la diminution de la tolérance au glucose dans deux cas de Samols (177). Avec l'évolution du diabète, la résistance à l'insuline, de même que l'hyperinsulinisme s'exagère, et dans le cas de Boudin, De Gennes et coll., le régime délipidé améliore non seulement l'hyperlipémie, mais aussi l'état diabétique avec retour à des valeurs presque normales de la glycémie et de l'insulinémie.

On peut quant au caractère diabétogène, proposer le schéma évolutif suivant.

L'impossibilité de stocker les graisses dans le tissu adipeux provoque stéatose hépatique et hyperlipémie, et, parallèlement, le taux élevé d'acides gras libres pendant la période de fonte du tissu adipeux, la disparition progressive de tout récepteur du glucose en dehors du muscle entraînent une hyperglycémie avec hypersécrétion réactionnelle d'insuline, la résistance à l'insuline augmentant tandis que le tissu adipeux disparaît et le foie se sature.

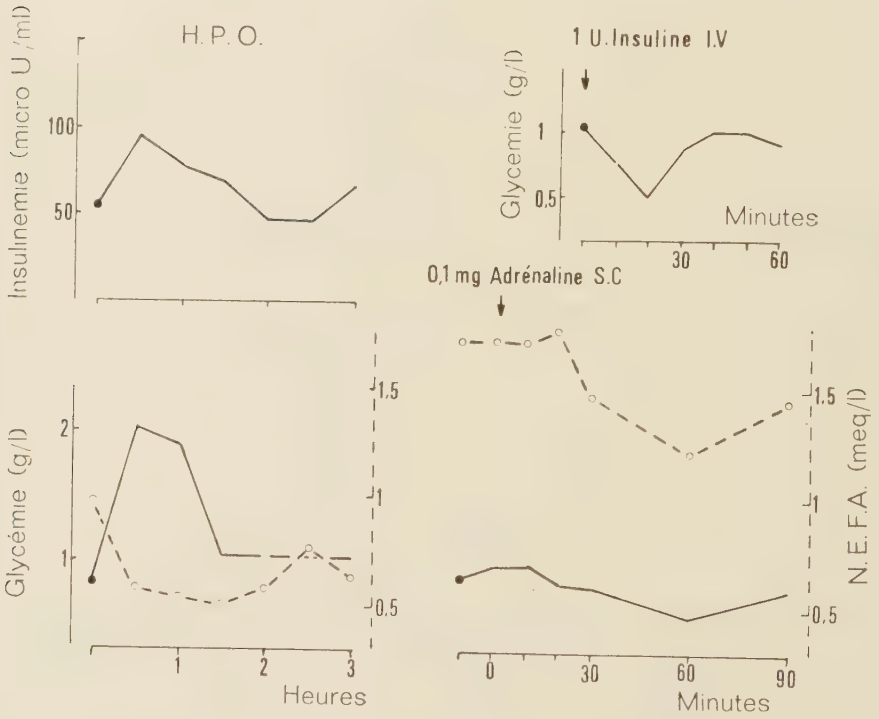


Fig. 15. — H.P.O., test à l'insuline, test à l'adrénaline dans un cas de lipoatrophie.

Ce n'est que tardivement que le pancréas défaille comme dans le cas de Hamwi (86) où une glycémie très élevée s'accompagne encore d'une sécrétion d'insuline.

Le cas que nous avons rapporté, bien qu'étant une maigreur hypothamique, réalise une lipo-atrophie diabétogène. Les récepteurs périphériques, foie en particulier, n'étant pas encore saturés, l'insuline y est partiellement efficace.

Cependant, on doit noter que l'étiologie particulière dans notre observation présage peut-être de mécanismes physio-pathologiques différents de ceux du diabète lipo-atrophique « essentiel » bien que les anomalies neurologiques y soient fréquentes (De Gennes, 47). De plus, le peptide isolé par Louis et Conn (116) est antagoniste de l'insuline. Il est donc possible que la résistance à l'insuline relève non seulement de la disparition du tissu adipeux mais aussi d'un antagonisme circulant. Ces deux facteurs pouvant être diversement associés.

4) *DIABÈTE RÉNAL*

L'incertitude des rapports qui unissent diabète rénal et diabète sucré, récemment évoqués par Derot et Rathery (52) nous incitent à aborder ce sujet. Il peut s'agir en effet d'une simple coïncidence, vu d'une part la bénignité du diabète rénal et la facilité de son dépistage, d'autre part la fréquence du diabète sucré. Cependant le diabète rénal pourrait favoriser l'apparition du diabète sucré, Ackermann, Fajans et Conn (1) retrouvent, trente ans après l'apparition d'un diabète rénal, une diminution de la tolérance au glucose dans 63 % des cas ; deux observations de Pavel (143) d'association temporaire d'un diabète sucré au diabète rénal sont également suggestives.

Nous ne connaissons qu'une publication ayant trait à l'insulinémie dans le diabète rénal. Luycks et Lefebvre (119) ont obtenu dans une famille de diabétiques rénaux (le père, deux fils de 10 ans, jumeaux homozygotes), des résultats remarquablement intéressants. Chez ces trois sujets, au cours de l'hyperglycémie provoquée orale, alors que la glycémie est normale, l'insulinémie, normale à jeun, s'élève rapidement à des valeurs extrêmement élevées (600 micro. U/ml) et redescend parallèlement à la glycémie.

Nous avons étudié trois cas de diabète rénal dans lesquels l'insulinémie, modérément élevée deux fois, est normale la troisième (fig. 16).

S.J. 65.368. Femme, 29 ans, 1,51 m, 54 kg.

• Pas d'antécédents familiaux de diabète.

• Glycosurie rénale découverte 7 ans plus tôt. Au cours de l'H.P.O., l'insulinémie est un peu élevée pour les glycémies qui sont basses, notamment à jeun.

HH 12.957. Homme, 20 ans, 1,80 m, 69,4 kg.

• Père glycosurique alors qu'il était obèse entre 52 et 55 ans. Glycosurie rénale principalement vespérale. Au cours de l'H.P.O., insulinémie élevée (110 micro. U/ml) pour les glycémies présentées.

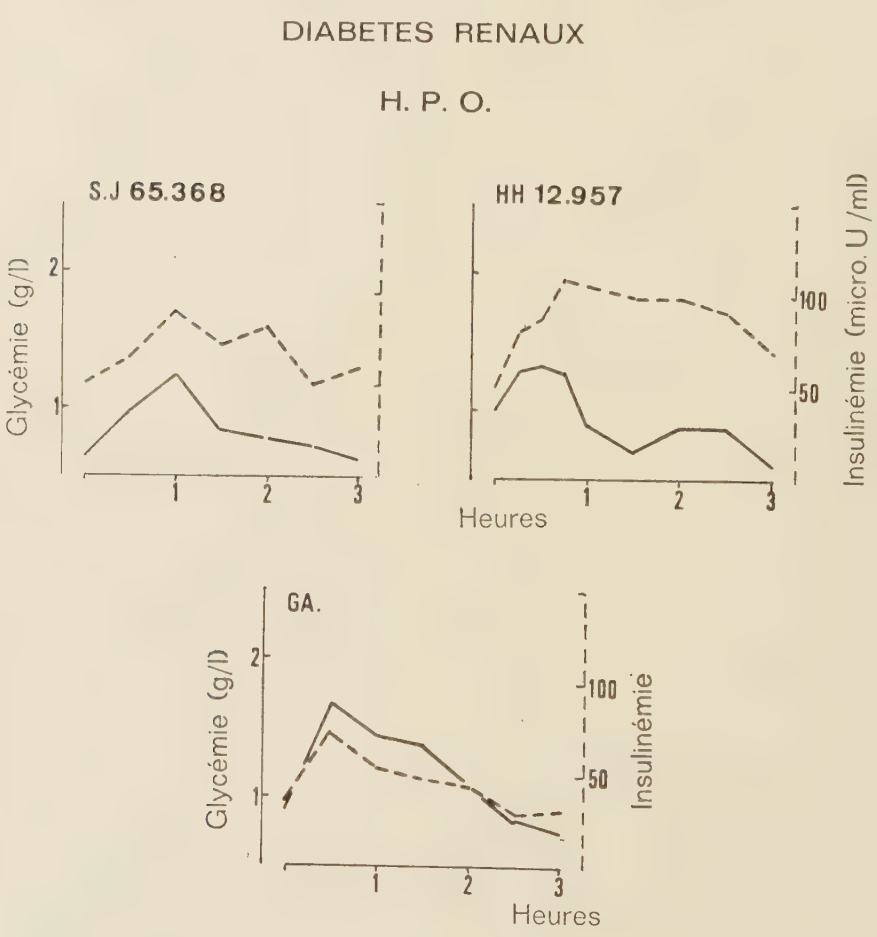


Fig. 16. —

G.A. Homme, 37 ans, 1,72 m, 64 kg. Pas d'antécédents familiaux de diabète sucré. Un fils de 5 ans atteint de diabète rénal. Glycosurie rénale découverte 7 ans plus tôt. Parmi les nombreuses glycémies pratiquées depuis cette date, quelques-unes atteignent 1,20 g/l. Insulinémie normale lors de l'H.P.O.

Si l'interprétation est difficile, les modifications de l'insulinémie parfois rencontrées dans la glycosurie rénale appuient fortement l'hypothèse de relations étroites entre diabète rénal et diabète sucré, celui-ci pouvant survenir par défaillance pancréatique, définitive ou transitoire (Pavel, 143) à la suite de périodes prolongées d'hyperinsulinisme.

D. — **Diabète et hypoglycémie**

L'existence de phénomènes hypoglycémiques en relation avec la maladie diabétique est connue depuis longtemps, que ceux-ci précèdent l'apparition d'un diabète, s'accompagnent d'une diminution modérée de la tolérance au glucose, ou plus rarement surviennent lors d'une période de rémission du diabète (157). Il est tentant d'y voir soit une manifestation de l'hyperinsulinisme dépassant son but ou précédant la résistance à l'insuline, ou, comme le suggéraient en 1956 Seltzer, Fajans et Conn (184), un retard de la réponse insulinémique à l'hyperglycémie.

Il peut s'agir de malaises hypoglycémiques qui sont retrouvés par Pomeranze (149) chez 111 de 1.140 diabétiques de l'âge mûr avant l'apparition du diabète, aucune différence n'est notée dans la fréquence d'obésité et d'antécédents familiaux de diabète. Plus exceptionnellement ils peuvent se produire chez l'enfant (Lloyd, 114). Seltzer, Fajans et Conn (184) rapportent 110 cas avec hyperglycémie provoquée orale de type diabétique, suivie entre la troisième et la cinquième heure d'une hypoglycémie inférieure à 0,50 g/l s'accompagnant 76 fois de malaises cliniques. Des antécédents familiaux de diabète existaient dans 44 % des cas.

L'hypoglycémie peut donc être asymptomatique, retrouvée entre la troisième et la cinquième heure de l'hyperglycémie provoquée orale chez des diabétiques latents.

Mais elle peut aussi survenir au cours d'une épreuve normale par ailleurs. Présage-t-elle alors de l'apparition d'un diabète ? L'observation rapportée par Deuil et coll. (54), de trois enfants d'une mère diabétique est suggestive à cet égard. De plates avec hypoglycémie secondaire, les courbes d'hyperglycémie provoquée orale sont devenues en six ans de type diabétique. De même, la fréquence des antécédents familiaux de diabète chez ces sujets, est notée par J. Vague et coll. (211).

Peu d'auteurs ont rapporté une exploration de l'insulinémie dans de tels cas.

Nydicks, Samols et coll. (139), chez une femme non obèse dont la mère et un oncle paternel sont diabétiques, et qui présentait des malaises hypoglycémiques sévères, mettent en évidence à l'hyperglycémie provoquée orale, un diabète modéré et l'insulinémie s'élève avec retard mais haut, à 240 micro. U/ml. L'hypoglycémie survient alors que l'insulinémie est revenue à la normale ; la chute des acides gras libres plasmatiques est normale. La réponse insulinémique à la tolbutamide est normale, mais prolongée jusqu'à la 90e minute.

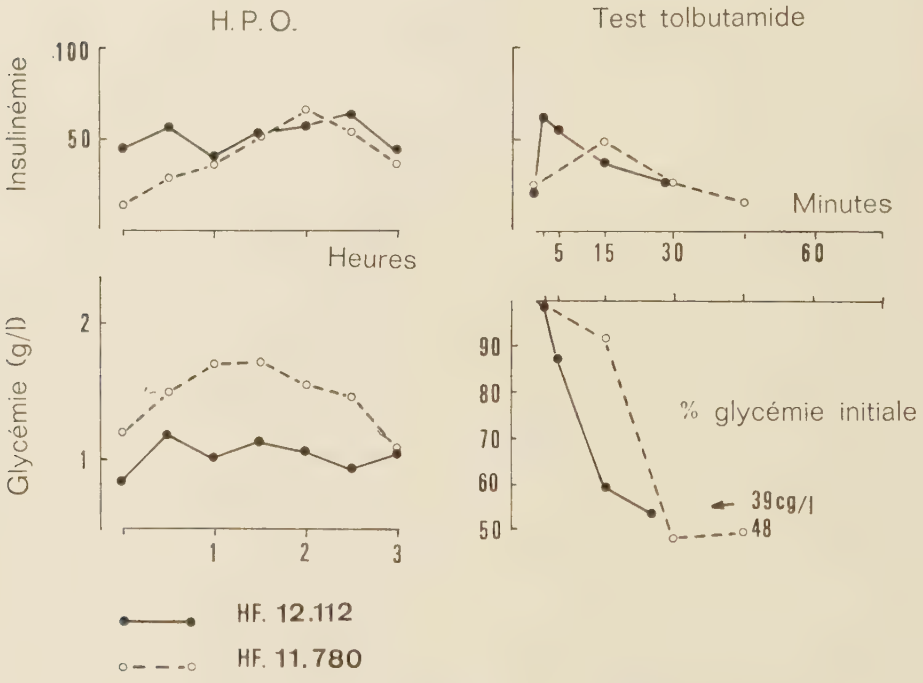


Fig. 17. — Deux obèses ayant présenté un malaise hypoglycémique sans élévation importante de l'insulinémie au cours du test à la tolbutamide.

Rosselin et coll. (162), chez un obèse non diabétique de 24 ans souffrant de malaises hypoglycémiques post-prandiaux et dont le père est diabétique, observent après prise orale de glucose une hypoglycémie à la troisième heure suivie d'une perte de connaissance. L'insulinémie s'élève dans les limites de la normale mais de façon prolongée puisqu'elle est encore à 80 micro. U/ml pour une glycémie inférieure à 0,60 g/l à la deuxième heure.

Yalow et Berson (237), dans des diabètes latents ou modérés avec hypoglycémie réactionnelle au glucose par voie orale observent, outre un hyperinsulinisme modéré, un retard de la riposte pancréatique à l'hyperglycémie et de la réponse glycémique à l'élévation de l'insulinémie. « L'hyperglycémie ainsi persiste et continue à stimuler la production d'insuline jusqu'à ce que l'hyperinsulinisme résultant effectue finalement un passage en force (*effects a breakthrough*) causant une hypoglycémie (237). »

Résultats personnels

L'hypoglycémie réactionnelle à l'injection de glucose se produit entre la troisième et la cinquième heure, aussi avons-nous dû laisser échapper quelques hypoglycémies ; cependant chez deux diabétiques latents de poids normal nous avons noté que :

— Dans un cas, dépisté en raison de malaises hypoglycémiques depuis huit ans (p. 33 et fig. 7), l'insulinémie est constamment basse à jeun (15-15-10 micro. U/ml) et il n'y a pas d'hyperinsulinisme ;

— Une hypoglycémie réactionnelle à 0,60 g/l à la 3e heure de l'H.P.O. existait chez une sujet de poids normal, de père et de mère diabétiques (p. 33 et fig. 7). L'insulinémie était normale ;

— Enfin, chez deux obèses (fig. 17), lors du test à la tolbutamide, nous avons observé une sensibilité exagérée à l'insuline endogène, l'épreuve ayant dû être arrêtée pour malaises sévères.

HF 12.112. Femme, 29 ans, 1,46 m, 55 kg, IDM —55, père diabétique et obèse, trois grossesses, trois enfants de poids néonatal normal, mais un mort-né, une fille de 8 ans diabétique.

- HPO : normale, sans hypoglycémie secondaire.
- efficacité importante de l'insuline lors du test à la tolbutamide.

HF 11.780. Femme, 49 ans, 1,59 m, 81,4 kg, IDM + 7, père diabétique, mère obèse, frère obèse et diabétique, deux enfants de poids néonatal normal.

- H.P.O. : diabète latent, retard à l'élévation de l'insulinémie.
- efficacité importante de l'insuline lors du test à la tolbutamide.

Il existe chez ces 4 sujets à côté de manifestations hypoglycémiques spontanées ou provoquées une efficacité normale ou exagérée de l'insuline endogène, une très lourde hérédité diabétique trois fois sur quatre.

Interprétation

Il est possible que les hypoglycémies prédiabétiques relèvent d'un hyperinsulinisme absolu, celui-ci précédant alors la résistance à l'insuline qui lui serait réactionnelle.

Mais à la lumière des quelques faits en notre connaissance, il n'a pas été mis en évidence d'hyperinsulinisme majeur et l'on est plutôt en présence d'un hyperinsulinisme relatif soit d'une sensibilité exagérée à l'insuline comme dans les cas de nos deux obèses.

L'hypothèse, suggérée par SELTZER, FAJANS et CONN en 1956, d'un pancréas aux capacités normales ou légèrement supra-normales mais sécrétant moins rapidement l'insuline face à l'hyperglycémie, est celle que proposent YALOW et BERSON en la complétant par une action retardée de l'insuline sur la glycémie. En effet, dans les quelques cas rapportés, principalement celui de NYDICK et coll. (139) l'insulinémie s'élève en rapport avec l'élévation glycémique, mais de façon prolongée, l'hypoglycémie survenant parfois après la baisse de l'insulinémie. Cette action retardée serait expliquée par RANDLE et coll. (156) par un taux élevé d'acides gras libres plasmatiques, l'insuline ne devenant efficace sur la glycémie qu'après avoir normalisé le taux des acides gras libres.

Ces deux hypothèses se complètent vraisemblablement l'une l'autre. A côté d'une sensibilité normale ou exagérée à l'insuline, peut exister un retard de la sécrétion et (ou) de l'action de l'insuline.

Par la suite, le diabète peut survenir autant par aggravation de la paresse pancréatique, la sensibilité restant normale, que par l'aggravation du retard d'action de l'insuline qui peut d'ailleurs être majoré par bien d'autres facteurs.

De toute façon, la multiplicité des facteurs génétiques et péristatiques du diabète, tant métaboliques que pancréatiques, rend certainement illusoire la recherche d'un schéma évolutif univoque.

Enfin, l'on doit noter la fréquence et l'importance des antécédents familiaux de diabète chez ces sujets, présents dans les cas de NYDICK, de ROSSELIN et dans trois des nôtres.

II. — TYPES D'ANOMALIES DE L'INSULINOSÉCRÉTION DANS LE DIABÈTE

En définitive, il est possible de classer les différents types de diabète en deux grands groupes en fonction de leur insulino-sécrétion. Cette classification, présentée par BERSON et YALOW en 1965 (19) sépare des diabètes à sécrétion d'insuline élevée et basse.

a) *Les diabètes insulino-prives à sécrétion basse.*

— Il peut s'agir d'une *faillite totale* ou quasi telle. Le taux d'insuline plasmatique est bas ou nul et représente l'effort maximum du pancréas ; en effet, une surcharge en glucose ne parvient pas à élever l'insulinémie.

— à un moindre degré peut n'exister qu'une *lenteur de la réponse au stimulus physiologique,* la sécrétion d'insuline est ici retardée mais elle maintient cependant une glycémie normale à jeun, ramène, après administration orale de glucose, la glycémie au chiffre initial en quelques heures, parfois même avec un épisode hypoglycémique. La réponse pancréatique est retardée, l'action de l'insuline sur la glycémie l'est peut-être aussi et l'insuline, sécrétée avec retard sous l'influence de l'hyperglycémie, continuera à agir alors que la glycémie a déjà baissé, pouvant provoquer une hypoglycémie. Seules des hypothèses peuvent être émises pour tenter d'expliquer cette paresse pancréatique ; passage difficile du glucose vers les cellules bêta, seuil de stimulation de celles-ci élevé, inhibition de la synthèse ou de la libération de l'insuline ; ceci est peut-être en rapport avec des lésions d'artério-sclérose péri-acineuse comme le suggèrent VOLK et LAZARUS (227).

Ces diabètes sont représentés par :

— Les diabètes pancréatiques (pancréatectomie, pancréatites, diabète alloxanique, diabète expérimental métahypophysaire) ;

— Le diabète de l'adulte à tendance cétosique ou avec sévère diminution de la tolérance au glucose. Il représente souvent le dernier stade du diabète gras ;

— Le diabète maigre juvénile ;

— Le diabète de jeûne (jeûne prolongé) ;

— Insulinomes ? (quelques cas).

b) *Les diabètes à sécrétion d'insuline élevée :*

Le taux de l'insulinémie légèrement supérieur à la normale à jeun, croît fortement lors de l'hyperglycémie provoquée orale. Associé à une courbe glycémique de type diabétique, cet hyperinsulinisme témoigne d'une inefficacité de l'insuline endogène sur le taux de la glycémie ; celle-ci restant élevée continue donc à exciter le pancréas. L'insuffisance pancréatique est ici relative. On doit noter cependant que cet hyperinsulinisme réactionnel à l'ingestion, comme à l'injection de glucose ou de tolbutamide, s'il témoigne de capacités pancréatiques supra-normales, est associé à un certain retard de la décharge d'insuline après tolbutamide ; le pancréas n'est donc pas indemne.

Ces diabètes sont représentés par :

— Les diabètes de cause hormonale :
  acromégalie
  syndrome de Cushing
  préochromocytomes
  diabètes expérimentaux hypophysaires transitoires, stéroïdiens,

— Le diabète avec obésité

— Le diabète de jeûne (courte période de jeûne)

— Le diabète lipo-atrophique.

CHAPITRE IV

L'INSULINÉMIE DANS LES OBÉSITÉS SANS DIABÈTE

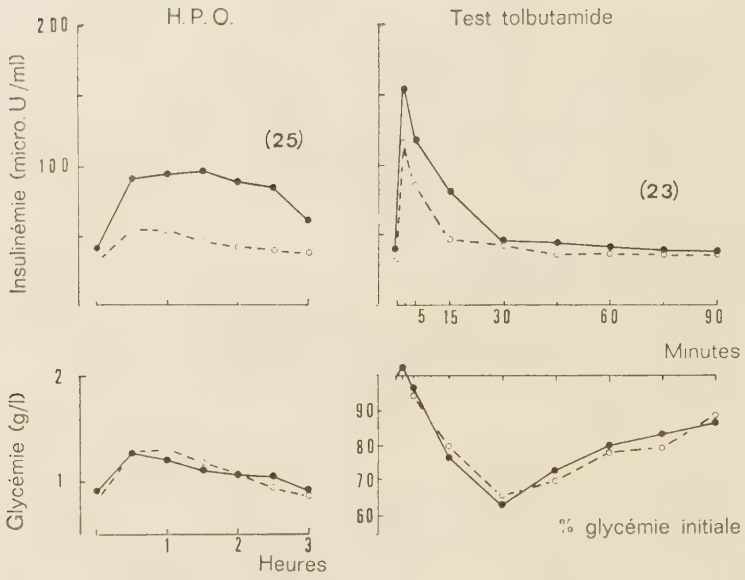
Il est établi que le diabète gras, tant qu'il n'est pas trop sévère, s'accompagne d'un hyperinsulinisme. Celui-ci est-il donc relié au diabète, à l'obésité ou à la conjonction de ces deux syndromes ? L'étude des obèses non diabétiques peut nous renseigner.

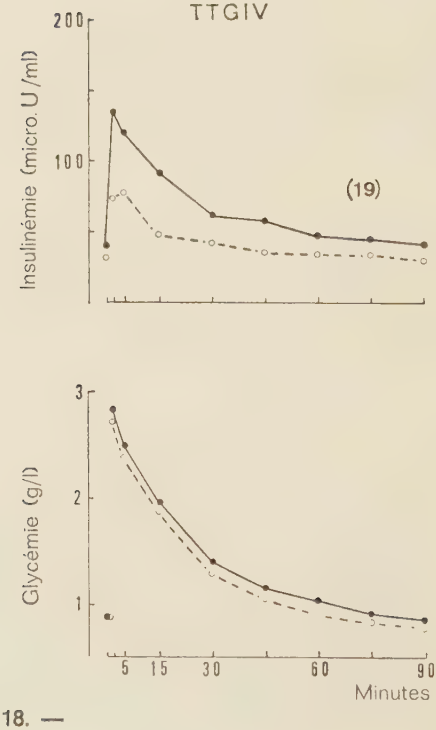
Le diabète est très fréquemment précédé d'obésité, surtout chez l'adulte. Joslin (95, p. 63) rapporte que 85 % des diabétiques de l'âge mûr sont ou ont été obèses, chiffre qui s'élève à 89 % pour les diabètes apparus dans la quatrième décade. Par la suite, en 1956, Travia (200) confirme ces données en retrouvant chez 1.500 diabétiques 83 % d'obèses ou d'anciens obèses.

Les sujets dépassant le poids idéal d'environ 20 % ont, d'après les statistiques de la « Life Insurance C° » en 1960, citées par Newill (137) deux fois et demie plus de risques d'être diabétiques que la moyenne de la population s'ils sont des hommes, un peu moins de deux fois plus s'il s'agit de femmes.

L'obésité s'accompagne-t-elle d'un hyperinsulinisme et mène-t-elle par là au diabète ?

Une sécrétion exagérée et prolongée d'insuline a été mise en évidence chez 9 obèses sur 10 par Karam et coll. (97) en 1963 après injection intraveineuse de 60 g de glucose. La prolongation de cette sécrétion malgré le retour de la glycémie à la normale est particulièrement frappante. De même, après administration orale de glucose, un hyperinsulinisme est retrouvé par Beck et coll. (11) chez quatre obèses non diabétiques, l'insulinémie s'élève cependant mois haut que dans le diabète gras. Samols (177)





OBESES

NON DIABETIQUES

En pointillé : TEMOINS

Fig. 18. —

constate, chez 40 obèses non diabétiques, après prise orale de 50 g de glucose, que l'insulinémie présente de grandes variations individuelles mais s'élève en moyenne plus haut que chez les témoins (100 contre 80 micro. U/ml), la sécrétion se prolonge davantage chez les sujets de plus de 45 ans, de même d'ailleurs que l'élévation de la courbe glycémique. 35 % des obèses de moins de 35 ans et 40 % de ceux de plus de 45 présentent un hyperinsulinisme. Pour Lambert et Hoet (110) l'insulinémie, normale à jeun chez les femmes obèses, s'élève deux fois plus que chez les femmes normales après prise orale de glucose.

Yalow et Berson (238) cependant, s'ils constatent que l'obésité majore l'hyperinsulinisme des diabétiques, notent que, chez 26 obèses non diabétiques, l'insulinémie au cours de l'hyperglycémie provoquée orale s'élève à peine plus haut et plus longtemps que chez 38 témoins. Et si, chez les gros obèses, la moyenne est un peu plus haute, certaines courbes restent très basses.

Un hyperinsulinisme est donc fréquemment noté chez l'obèse non diabétique, mais il n'est pas constant.

Résultats personnels

Ont été étudiés 31 obèses : 23 femmes, 7 hommes, et un garçon de 13 ans ; les caractéristiques moyennes sont de 28 ans pour l'âge (extrêmes 13 et 58), de 1,61 m pour la taille (extrêmes 1,46 et 1,83), de 81 kg pour le poids (extrêmes 55 et 112) et de 37 % pour l'excès de poids (extrêmes 15 et 61).

— Lors de l'H.P.O. (fig. 18, 25 cas) l'insulinémie s'élève de 41 à 94 micro. U/ml et reste assez longtemps élevée malgré le retour de la glycémie à la normale. Il existe une dipersion importante des résultats, les chiffres extrêmes de la valeur maximale étant 44 et 250 micro. U/ml (fig. 19).

— Lors du T.T.G.I.V. (19 cas). Alors que la valeur moyenne du coefficient K est 1,7 10^{-2}, l'insulinémie s'élève brutalement de 41,5 à 137 micro. U/ml dès la 2^{e} minute. A la 15^{e} minute la valeur moyenne est de 91 micro. U/ml mais les résultats sont ici aussi dispersés, les chiffres extrêmes étant 35 et 175 micro. U/ml à la 15^{e} minute.

— Lors du test à la tolbutamide (23 cas), tandis que la courbe glycémique est identique à celle obtenue chez les sujets témoins, l'insulinémie

s'élève brutalement à 153 micro. U/ml dès la 2e minute et retourne au taux initial dès la 30e minute. A la 15e minute, la valeur moyenne est de 81 micro. U/ml, les chiffres extrêmes 32 et 155.

On notera que l'aspect de la courbe est identique à celui obtenu chez les témoins, mais à des valeurs plus élevées et, contrairement à ce qui est observé chez les obèses diabétiques latents ou confirmés, il n'y a pas de retard ou de prolongation de la sécrétion.

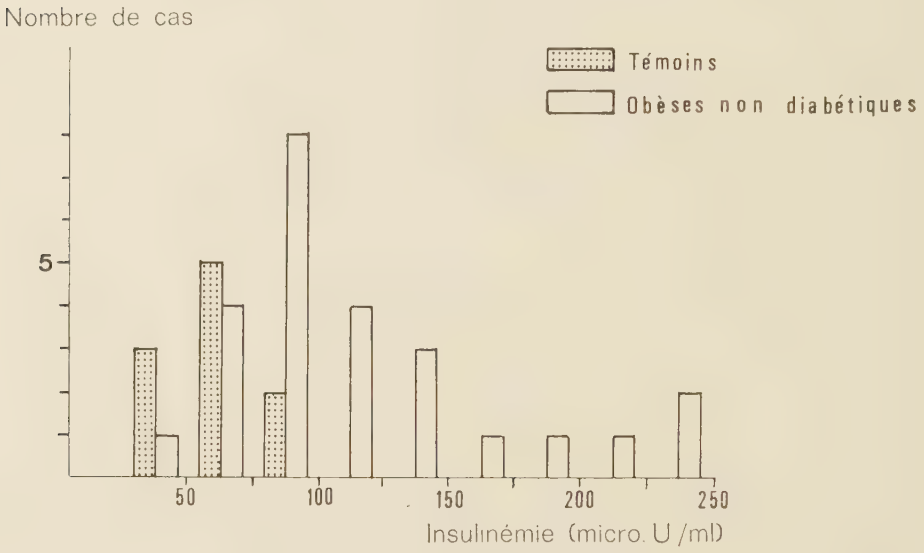


Fig. 19. — Valeurs maximales de l'insulinémie lors de l'H.P.O. chez les sujets non diabétiques, obèses et de poids normal.

— Les résultats obtenus au cours de ces trois épreuves établissent les trois points suivants :

1. — L'insulinémie basale comme après stimulation est en moyenne plus élevée chez les obèses non diabétiques que chez les sujets normaux, bien que les courbes glycémiques soient identiques.

2. — Il n'y a pas de retard à l'élévation de l'insulinémie après stimulation à la différence de ce qui est observé dans le diabète gras.

3. — Il existe des variations individuelles très importantes chez les obèses non diabétiques, mais pour chaque sujet, les trois épreuves donnent des résultats concordants quant à l'élévation de l'insulinémie, ce qui élimine l'hypothèse de modifications grossières de l'efficacité de l'insuline d'un jour à l'autre et permet d'interpréter valablement les chiffres obtenus.

Interprétation

Depuis les premiers résultats publiés en 1963 par KARAM et coll. (97), les données se sont accumulées (110, 177, 215) retrouvant dans des groupes d'obèses sans troubles de la tolérance au glucose, une insulinémie en moyenne élevée, après divers types de stimulation du pancréas endocrine. Seuls BERSON et YALOW (19) dans un groupe de 26 obèses observent après charge orale de glucose une élévation en moyenne semblable à celle des témoins.

Mais surtout il existe une dispersion importante des résultats entre les obèses et si certains ont une réponse normale ou légèrement supranormale aux trois tests dans notre étude, d'autres ont un hyperinsulinisme franc sans que pour cela on se trouve en présence de deux groupes séparés autrement que de manière conventionnelle.

Les obèses sans hyperinsulinisme net représentent pour SAMOLS (177) 65 pour cent des obèses non diabétiques de moins de 35 ans, 60 pour cent de ceux de plus de 45 ans. On note même parmi de très gros obèses des valeurs insulinémiques très basses (BERSON, 19).

Les obèses avec hyperinsulinisme franc n'ont pas dans notre étude de paresse pancréatique comme elle est presque constamment constatée dans les diabètes gras lors du test à la tolbutamide.

Ces obèses avec hyperinsulinisme sont-ils des « diabétiques potentiels » ?

L'hyperinsulinisme en soi, ou la moindre efficacité de l'insuline ne peuvent être considérés comme un signe de diabète puisqu'il n'est pas prouvé que tous les diabétiques présentent ou aient présenté un hyperinsulinisme, ni que la ou les tares génétiques du diabète provoquent un phénotype « hyperinsulinémique » (cf. p. 95). Cependant il est logique de penser que les pancréas surmenés ont plus de chance de défaillir, soit que les obèses hyperinsuliniques seront plus facilement diabétiques.

Bien que seule une étude longitudinale puisse théoriquement répondre à cette question, différents arguments militent en faveur de cette hypothèse :

1. — La quasi-totalité des diabètes gras s'accompagnent d'hyperinsulinisme, tout au moins dans les premiers stades, il est peu probable que les diabétiques soient recrutés parmi les obèses à insulinémie normale.

2. — Vallance-Owen et son équipe ont mis en évidence que la fraction albumine du sérum inhibe *in vitro* l'action de 1.000 micro. U/ml d'insuline sur le muscle mais non sur le tissu adipeux à la concentration de 3,5 à 5 % pour le sérum normal et à celle plus basse de 1,25 % pour le sérum de diabétique (221, cf. p. 99). Ce pouvoir antagoniste à faible concentration est génétiquement transmis dans les familles de diabétiques selon le mode mendélien dominant (224, 225, 226). Inhibant l'action de l'insuline sur le muscle et non sur le tissu adipeux il pourrait être cause d'hyperinsulinisme et par là d'obésité. L'hyperinsulinisme devient alors une manifestation du diabète potentiel et la cause de l'obésité. « Ces sujets deviennent obèses parce que diabétiques (223). »

3. — La comparaison avec les obésités expérimentales.

Les deux grands groupes, obésité par hyperphagie, obésités métaboliques héréditaires, diffèrent en effet quant à leur métabolisme glucidique.

— Les souris obèses par hyperphagie consécutive à une lésion hypothalamique ventro-médiane, ne développent qu'exceptionnellement un diabète, à l'occasion de stress, de cortico-thérapie (Katsuki et coll., 100), la tolérance au glucose peut cependant diminuer avec l'âge, l'ancienneté de l'obésité.

Leur sensibilité à l'insuline est normale si la dose d'insuline est proportionnelle au poids.

Si leur pancréas a un poids sensiblement inférieur à celui d'un groupe contrôle (Marshall et coll., 124), il existe cependant une hypertrophie du tissu insulaire, notée par Kennedy et Parker (102) d'une part, trois mois après l'intervention, par Gepts (73) d'autre part, pendant la phase statique de l'obésité, le volume insulaire total est alors le double de celui des contrôles, tandis que la tolérance au glucose par voie veineuse est normale.

Ces souris présentent un hyperinsulinisme modéré, secondaire à l'hyperphagie, décelable vers le 7e jour après l'intervention, l'insulinémie par méthode radio-immunologique est environ le double de celle des témoins (Hales et Kennedy, 82).

— Les souris héréditairement obèses de la souche du « Jackson Memorial Laboratory » dites O.H. (*obese hyperglycemic*) présentent, associé à l'obésité, un diabète d'abord modéré, susceptible d'être amélioré par le jeûne, puis, s'aggravant jusqu'à entraîner la mort de l'animal vers l'âge de 18 mois alors que la durée de vie normale est de deux à trois ans.

Le poids du pancréas est légèrement supérieur à celui d'animaux témoins, mais surtout le volume des îlots de Langérhans est fortement augmenté, de l'ordre de 6 fois pour Gepts et coll. (72), de 8 à 9 fois pour Hellman et coll (90). Les îlots sont hyperplasiés et dégranulisés, les granulations redevenant normales après 48 heures de jeûne (Hellerstrom et Hellmann, 89).

L'activité insulinique du sérum est plus de 10 fois supérieure à la normale vers l'âge de 4 mois, elle peut d'ailleurs être réduite par le jeûne ; elle diminue par la suite (Christophe, 36, 37).

Peut-on comparer le premier groupe à faible potentialité diabétogène et dont l'insulinémie est modérément élevée, le tissu insulaire double de celui des témoins, de même que en moyenne le poids de l'animal, aux obésités humaines à insulinémie normale ou modérément élevée, et dont l'excès de poids est en général bien inférieur ? Le deuxième groupe est-il à rapprocher des obésités humaines hyperinsulinémiques qui seraient alors prédiabétiques ?

S'il apparaît vraisemblable que les obèses avec hyperinsulinisme sont plus particulièrement prédisposés au diabète, toutes les inconnues persistent cependant sur les facteurs de l'hyperinsulinisme puisqu'il ne semble pas, chez l'homme, relié à l'obésité en elle-même. De plus reste le problème de l'origine constitutionnelle ou acquise de l'inefficacité de l'insuline et de ses relations causales avec l'obésité. Lui est-elle antérieure ou réactionnelle ?

Les effets de la réduction pondérale et l'étude des facteurs associés à l'hyperinsulinisme chez les obèses peut nous aider à mieux poser ces problèmes.

Effets de la réduction pondérale

On sait que l'amaigrissement améliore la tolérance glucidique des obèses diabétiques, et peut même guérir le diabète s'il n'est pas trop sévère. Récemment J. Vague et coll. (210) ont obtenu, après cure d'amaigrissement, la disparition d'un diabète latent chez 26 sujets sur 33 et l'amélioration de 41 diabétiques sur 44, dont 17 peuvent être considérés comme guéris, l'H.P.O. étant retournée à la normale. Ces sujets ont été d'autant plus améliorés qu'ils avaient perdu plus de poids, que la surcharge adipeuse initiale était moins importante ; par contre les résultats ne différaient pas

suivant qu'il existait ou non des antécédents familiaux de diabète. Berkowitz (14) de même a ramené à la normale la tolérance glucidique de 8 obèses diabétiques latents.

La réduction pondérale s'accompagne-t-elle d'une diminution de la résistance à l'insuline responsable alors de l'amélioration de la tolérance au glucose ? Le problème est plus complexe, les résultats recueillis ne montrant pas de proportionnalité entre perte de poids et modification de l'insulinémie.

Karam, Grodsky et coll. (98), chez un obèse de 18 ans diabétique latent dont l'excès de poids est ramené de + 20 à + 5 % voient la tolérance au glucose se normaliser et l'hyperinsulinisme disparaître.

Yalow et Berson (238) rapportent le cas d'un adulte diabétique très obèse qui, après avoir perdu 30 kg, garde encore un excès de poids de 25 %, a une tolérance au glucose améliorée mais toujours de type diabétique et un hyperinsulinisme non modifié. Par contre deux adolescents de 13 ans, hyperinsuliniques non diabétiques et très obèses, ne perdant que 8 et 12 livres, voient leur courbe d'hyperglycémie provoquée devenir plus plate tandis que l'hyperinsulinisme disparaît, l'obésité en soi ne semble pas alors facteur d'hyperinsulinisme.

Hales et coll. (85), chez 6 obèses âgés d'environ 50 ans, obtiennent pendant l'amaigrissement, sous régime à 600 calories, une amélioration de la tolérance au glucose chez 3 sujets dont un diabétique.

Dans ces trois cas, l'insulinémie qui n'était pas antérieurement très élevée s'abaisse de même que le taux des N.E.F.A. à jeun. Par contre chez les 3 autres il n'y a modification ni de l'insulinémie ni des N.E.F.A.

Rudnick et Taylor (165) notent chez 7 obèses diabétiques dont la glycémie à jeun dépasse 1,50 g/l une amélioration de la tolérance au glucose après deux mois d'amaigrissement tandis que la sécrétion d'insuline s'exagère, comme si le pancréas reposé répondait plus fortement à une stimulation. Ils notent que le degré de la perte de poids est de faible importance.

Résultats personnels

Ils sont extrêmement variables. Les épreuves refaites après une réduction pondérale plus ou moins importante ont toujours été précédées d'une réalimentation de cinq jours avec un régime apportant au moins 200 g de glucides ce qui a entraîné une reprise de poids plus ou moins importante.

— Un homme adulte (H.H. 13.679 fig. 20 A) très obèse et diabétique, 1,74 m, 155 kg, qui pesait 90 kg à 20 ans, ne présente pas d'antécédents familiaux de diabète, a un I.D.M. à + 18, perd 25 kg en 2 mois et demi. La glycémie à jeun devient normale mais l'H.P.O. n'est pas modifiée .Il existe une faillite pancréatique que l'amaigrissement ne supprime pas. Le pancréas reposé arrive à maintenir une glycémie à jeun normale, mais ne réagit pas à la stimulation. De plus il n'y a pas de modification de l'efficacité de l'insuline.

124 kg, âgé de 24 ans, dont la mère et la grand-mère paternelle sont diabétiques, et qui présente des vergetures rosées abdominales, perd 26,8 kg en 4 mois. L'H.P.O. est normalisée et l'hyperinsulinisme s'améliore considérablement.

— 3 obèses non diabétiques.

• Une fille de 18 ans (S.J. 65312, fig. 20 C, 1,75 m, 113 kg, I.D.M. + 4, vergetures rosées abdominales, pas d'antécédents familiaux de diabète), perd 13 kg (avait perdu 18 kg, en reprend 5 en cinq jours de régime à 2.000 calories). Après amaigrissement l'H.P.O. devient plate ; l'hyperinsulinisme disparaît (absorption de 100 g de glucose, certaine, correcte, sans incident).

• Une femme de 25 ans (H.F. 13285, fig. 20 D, 1,68 m, 78 kg) obèse depuis la puberté, sans antécédents familiaux de diabète, perd 13 kg en deux mois, amélioration de la tolérance au glucose, insulinémie modérément élevée, non modifiée.

• Une femme de 26 ans (H.F. 13505, fig. 20 E, 1,52 m, 74 kg, grand-mère paternelle diabétique, vergetures rosées abdominales), obèse depuis l'âge de 17 ans, perd 16 kg en 3 mois et demi. Les trois épreuves mettent en évidence pour l'H.P.O. une amélioration de la tolérance au glucose avec peu de modification de l'insulinémie ; pour le T.T.G.I.V. une moins bonne assimilation glucidique avec une élévation de l'insulinémie beaucoup plus faible ; pour le test à la tolbutamide une plus grande efficacité de l'insuline, donc, dans l'ensemble, une efficacité de l'insuline accrue.

Interprétation

La réduction pondérale améliore toujours ou presque la tolérance au glucose que l'obèse soit ou non diabétique. L'effet sur l'insulinémie est plus variable.

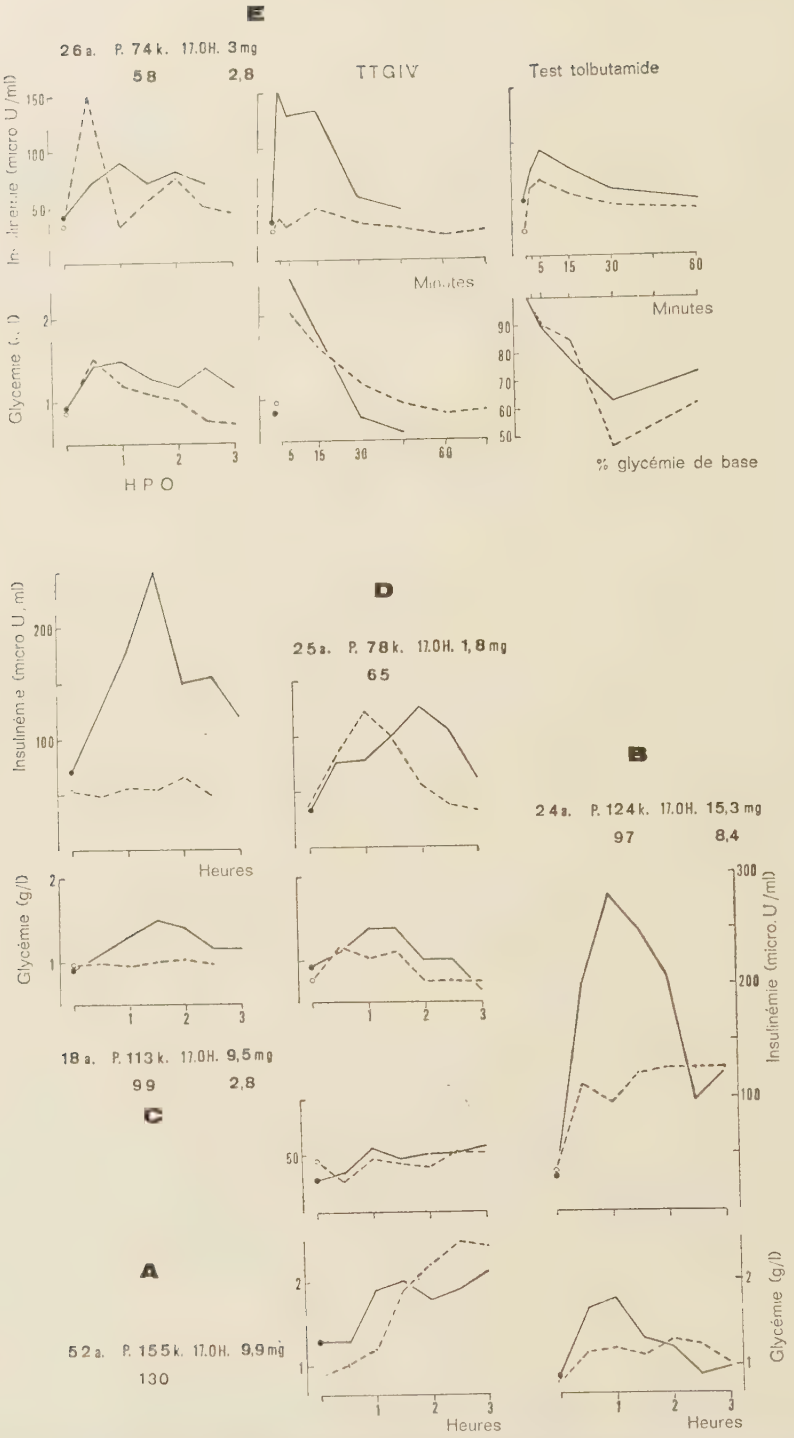


Fig. 20. — Effet de la réduction pondérale chez cinq obèses. Pour chacun sont notés l'âge, le poids et l'excrétion urinaire quotidienne de 17 OH. avant et après amaigrissement.
Traits pleins : avant l'amaigrissement.
Traits discontinus : après.

L'efficacité de l'insuline semble presque toujours augmentée puisque la tolérance au glucose s'améliore tandis que l'insulinémie n'est pas modifiée ou s'abaisse. Il est possible que cela soit dû à une plus rapide utilisation cellulaire du glucose par un tissu adipeux en état de déplétion.

La réduction de l'hyperinsulinisme est des plus variables. Elle n'est pas certainement en rapport avec l'amélioration du diabète puisque dans les cas de RUDNICK l'hyperinsulinisme s'exagère après amaigrissement et que l'obèse diabétique latent de BERSON et YALOW ne voit pas son insulinémie se modifier. Elle n'est pas en rapport avec la perte de poids en elle-même comme le soulignent les observations de BERSON et YALOW (238), de HALES (85), de RUDNICK (165). Peut-être existe-t-il un seuil d'excès de poids qu'il suffit de franchir pour faire disparaître l'hyperinsulinisme ? Mais on peut aussi envisager le rôle de l'ancienneté de l'obésité ; l'hyperinsulinisme disparaît après perte de 8 et 12 livres chez deux adolescents de 13 ans (238) chez l'obèse de 18 ans de KARAM et dans notre série chez une jeune fille de 17 ans et un obèse diabétique latent de 24 ans, alors qu'il n'est pas modifié chez l'adulte de YALOW et chez nos deux jeunes femmes de 25 et 26 ans dont l'obésité date de la puberté. L'hyperinsulinisme d'abord réversible se fixerait-il avec l'âge ?

Par ailleurs, HALES (85) a noté que l'amélioration de l'hyperinsulinisme va de pair avec la baisse du taux des N.E.F.A. à jeun. Il rapporte l'augmentation de la sensibilité à l'insuline à la diminution du taux de cet « antagoniste physiologique ».

Enfin, il existe un hypercortisolisme chez deux de nos sujets (B et C), le diabétique dont le pancréas est défaillant mis à part. Après réduction pondérale, la diminution de l'hypercortisolisme et de l'hyperinsulinisme vont de pair chez ces deux obèses. Cet hypercortisolisme est-il responsable de l'hyperinsulinisme, conséquence de celui-ci ou associé dans un même dysmétabolisme ?

Ces notions, bien que fragmentaires, montrent cependant que l'hyperinsulinisme n'est pas relié à l'excès de poids en lui-même, qu'il est plus ou moins réversible et ne peut donc être considéré comme toujours constitutionnel. Loin de résulter d'un seul facteur, il est sans doute en relation avec des désordres complexes.

CHAPITRE V

ÉTUDE DE DIFFÉRENTS FACTEURS ASSOCIÉS A L'HYPERINSULINISME CHEZ LES OBÈSES

Tous les obèses ne devenant pas diabétiques, deux hypothèses peuvent en rendre raison.

— L'excès de poids favoriserait l'apparition du diabète mais seulement chez les sujets génétiquement prédisposés. C'est l'opinion de JOSLIN et nombre d'auteurs ;

— Certaines obésités sont plus diabétogènes que d'autres. Cette hypothèse due à J. VAGUE repose sur nombre de faits cliniques et statistiques (205, 206, 213). S'il est vrai que tout excès de poids peut, dans une certaine mesure, faciliter la faillite pancréatique, l'obésité androïde est beaucoup plus fortement diabétogène que l'obésité gynoïde, ce qui n'exclue d'ailleurs pas que ce type d'obésité soit plus fréquemment retrouvé chez les sujets porteurs de la tare diabétique.

Comme il est probable que l'hyperinsulinisme est, chez les obèses, la première manifestation de la maladie diabétique, ou tout au moins facilite l'apparition de celle-ci, il s'avère nécessaire de rechercher dans quel cas cet hyperinsulinisme est retrouvé.

Nous nous proposons de comparer hyperinsulinisme et résistance à l'insuline endogène de différentes catégories d'obèses. Apprécier seulement l'élévation de l'insulinémie après diverses stimulations ne suffit pas, elle traduit la capacité de réponse du pancréas mais ne renseigne que grossièrement sur l'efficacité de l'insuline. On est donc amené à rapporter les

modifications de l'insulinémie aux variations glycémiques qu'elles induisent.

Le test de sensibilité à l'insuline a bien mis en évidence une insulino-résistance relative chez les obèses. De même Rabinowitz et Zierler (154) ont montré grâce à leur technique de l'avant-bras « perfusé et isolé » *in vivo* que les modifications métaboliques, captation de glucose C 14, inhibition de la libération d'acides gras libres, y étaient plus faibles après injection d'insuline chez l'obèse que chez l'homme normal. Mais, à la différence de l'insuline endogène déversée dans la circulation porte et agissant d'abord au niveau du foie, l'insuline exogène injectée se distribue également dans tous les secteurs, de plus une anomalie éventuelle de l'insuline endogène peut être cause de l'insulino-résistance relative, il est donc souhaitable d'apprécier l'efficacité de l'insuline endogène.

Bermond et coll. (15) calculent un coefficient d'efficacité de l'insuline selon la formule :

$$E = \frac{Gn^3 \ (In + 10)}{G^3 \ (I + 10)}$$

où Gn et In représentent les valeurs normales de la glycémie et de l'insulinémie à jeun, G et I les valeurs observées à jeun. Ce coefficient est normalement égal à 1, il diminue si l'insuline est peu efficace, les variations de ce coefficent selon divers états de « contrainte pancréatique » sont éloquentes, cependant l'utilisation des valeurs basales pour lesquelles les différences sont moins grandes qu'après stimulation nuisent à la sensibilté.

I. — Moyens d'étude

Nous étudierons la résistance à l'insuline grâce aux résultats obtenus durant les trois épreuves dynamiques pratiquées. Il est possible de comparer l'insulinémie de sujets à courbe glycémique identique ou d'élaborer un coefficient de résistance à l'insuline en rapportant la valeur de l'insulinémie à la modification glycémique induite. Cependant le seuil à partir duquel la défaillance pancréatique devient manifeste dans le diabète gras étant variable, et l'hyperglycémie étant par elle-même facteur d'hyperinsulinisme, il est prudent de ne comparer que des obèses non diabétiques et diabétiques latents.

a) Lors de l'H.P.O.

L'action de l'insuline sur la glycémie est difficile à apprécier car les variations de la glycémie sont à la fois la cause et la conséquence des modi-

fications de l'insulinémie ; de plus les valeurs de la glycémie influent fortement sur celles de l'insulinémie (19, 177). On est donc autorisé à comparer seulement des sujets présentant des courbes glycémiques absolument identiques, essai difficile, ou des groupes de sujets dont la moyenne des courbes glycémiques est superposable.

b) Lors du T.T.G.I.V.

Ici aussi les variations glycémiques sont cause puis conséquence de celles de l'insulinémie. Cependant, l'assimilation glucidique peut être chiffrée selon la valeur du coefficient K. L'insulinémie présente, après un pic initial dont l'importance est grossièrement parallèle à l'hyperinsulinisme noté dans les deux autres épreuves, une chute d'autant moins rapide que la glycémie baisse plus lentement (Samols, 175 et nous-même, fig. 10 et 18). On devra donc si on veut comparer insulinémie et glycémie ne tenir compte que des valeurs de l'insulinémie pendant les 15 premières minutes environ.

Soit un coefficient d'inefficacité de l'insuline $\frac{I}{K.\ 10^3}$ où I est l'insulinémie à la 15e minute, temps conventionnellement choisi, K le coefficient d'assimilation glucidique multiplié par 10^3 afin d'obtenir des valeurs supérieures à l'unité. Plus le rapport est élevé, moins l'insuline est efficace.

Cependant la validité de ce coefficient est théoriquement critiquable, l'élévation de l'insulinémie dépendant vraisemblablement de la hauteur du pic glycémique.

c) Lors du test a la tolbutamide

La glycémie baisse à partir d'un niveau sensiblement identique chez tous les sujets et cette modification peut être appréciée en pourcentage de diminution. Seuls nous retiendront les sujets chez qui la réponse comporte une chute précoce, maximale vers la 30e ou 45e minute, suivie de remontée plus ou moins franche, soit les patients à tolérance glucidique normale ou modérément diminuée.

— Le stimulus qui provoque la décharge d'insuline est invariable, celle-ci dépend donc uniquement des capacités pancratiques au moment du test.

Cette sécrétion d'insuline peut être rendue responsable de la chute glycémique puisque la tolbutamide est inefficace en l'absence du pancréas, mais aussi sur la foi d'arguments métaboliques (Butterfield, 27). En

Fig. 21

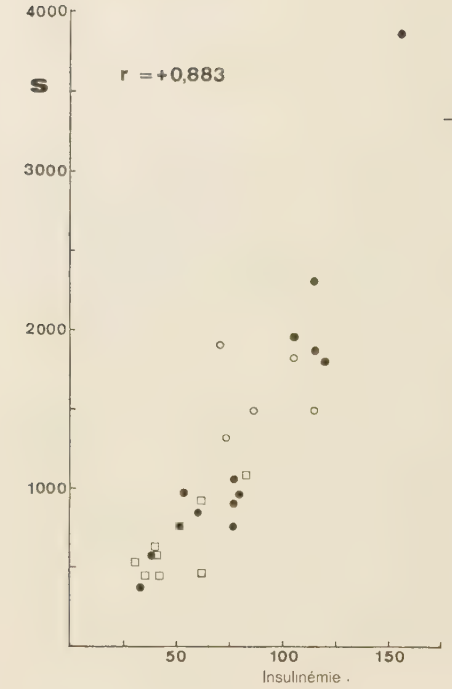
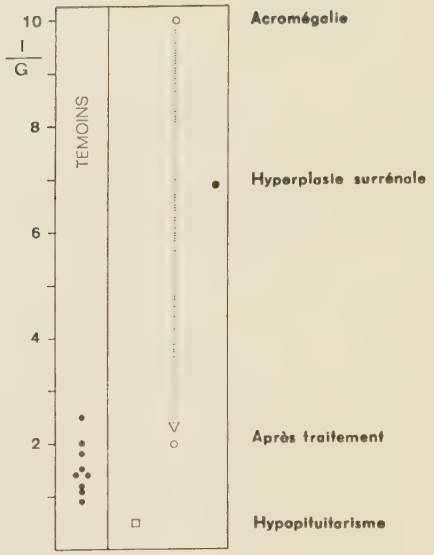


Fig 23



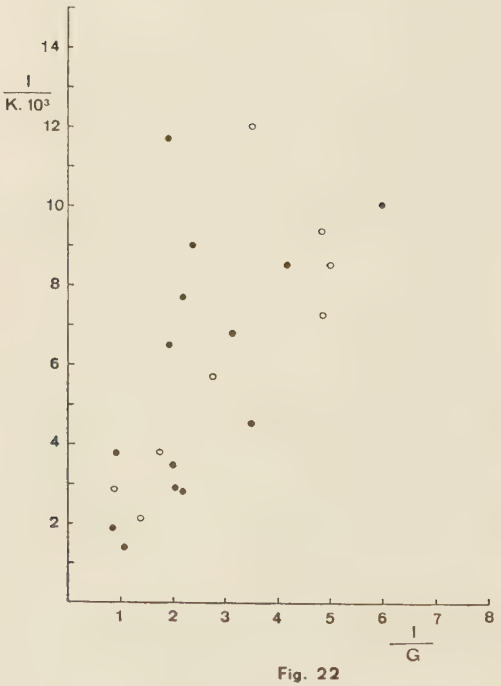


Fig. 22

Fig. 21. — Corrélation entre l'aire d'hyperinsulinémie en micro. U/ml x minutes et l'insulinémie à la 15e minute après injection de 1 g de tolbutamide.
Carrés blancs : témoins.
Points noirs : obèses non diabétiques.
Points blancs : obèses avec diabète latent.

Fig. 22. — Corrélation entre les coefficients $\frac{1}{K.10^3}$ (T.T.G.I.V.) et $\frac{1}{G}$ (test à la tolbutamide).

Fig. 23. — Efficacité de l'insuline après injection de tolbutamide chez les témoins à gauche et dans divers cas pathologiques à droite.

témoigne de plus le parallélisme entre baisse de la glycémie et élévation de l'insulinémie dans les adénomes langérhansiens après injection de tolbutamide (Samols, 172, Floyd, 67, nous-même, 212).

Est-elle seule responsable ?

— Dans le diabète insulino-prive (fig. 4, pancréatites, hémochromatoses, diabète juvénile) on observe une chute glycémique lente, prolongée mais de faible amplitude. Ce phénomène sans rapport avec une sécrétion d'insuline contribue peut-être chez les sujets à réponse normale, à l'absence fréquente de remontée complète de la glycémie vers la 2e heure mais ne saurait influer que très modérément sur les valeurs glycémiques de la 30e minute.

— Antoniades (3) pense que la tolbutamide, en plus de son pouvoir de stimulation pancréatique, délie l'insuline liée circulante mais, outre que cette théorie est rejetée par plusieurs auteurs (17, 35, 126), l'insuline libérée serait alors dosable immunologiquement, donc n'échapperait pas à notre investigation.

— La tolbutamide pourrait avoir une action hépatique directe, soit en inhibant la sortie hépatique du glucose (Kaldor et Pogatsa, 96) mais ce phénomène relève très vraisemblablement de l'action de l'insuline elle-même (122), soit en potentialisant l'action de l'insuline au niveau du foie (Colwell, 40).

La chute de la glycémie étant donc grossièrement conséquence de l'élévation de l'insulinémie, on pourra apprécier la résistance à l'insuline en comparant insulinémie et glycémie ; et l'on rapportera le pourcentage de chute de la glycémie à l'élévation de l'insulinémie. Cette dernière est la conséquence de deux phénomènes, la valeur plasmatique maximale et la durée de la sécrétion. Celle-ci est variable selon les sujets, plus longue si l'élévation a été moins brutale.

Plusieurs possibilités s'offrent de chiffrer cette sécrétion :

1° La valeur maximale ; la brutalité du pic, chez nombre de sujets, fait que les prélèvements même rapprochés ont toute chance de passer à côté de cette valeur.

2° La valeur de l'insulinémie à un temps conventionnellement choisi mais sur une portion de la courbe où les variations sont moins brutales, soit 15 minutes, valeur qui reflète autant le degré d'élévation initiale que la prolongation de la sécrétion.

3° La surface de l'aire située au-dessus du chiffre initial est peut-être la manière la plus juste d'apprécier cette sécrétion à condition de ne tenir compte que des 30 premières minutes puisque seule nous intéresse la phase d'hypoglycémie.

La comparaison de ces deux derniers critères, insulinémie à la 15e minute en micro. U/ml et aire d'hyperinsulinémie en micro. U/ml × min. montre une corrélation excellente (fig. 21). On peut donc indifféremment utiliser l'un ou l'autre.

Nous noterons la résistance à l'insuline suivant le rapport I/G, insulinémie à 15 minutes sur pourcentage de baisse de la glycémie. Plus ce rapport est haut, moins l'insuline est efficace.

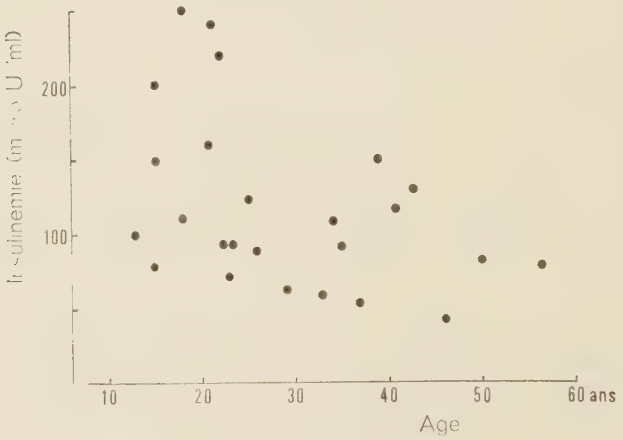


Fig. 24. — Valeur maximale de l'insulinémie lors de l'H.P.O. chez les obèses non diabétiques en fonction de l'âge.

Ce coefficient de résistance à l'insuline (fig. 23) a été trouvé compris entre 0,9 et 2,5 chez les témoins (moyenne 1,5) égal à 0,51 dans un cas de panhypopituitarisme par adénome chromophobe, à 6,9 dans une hyperplasie surrénale bilatérale avec hirsutisme et diabète latent (cas p. 51) supérieur à 10 dans une acromégalie (H.F. 13269) évolutive avec diabète latent (chute de la glycémie 25 %, insulinémie à 15 minutes supérieure à 250 micro. U/ml). Après implantation hypophysaire il est retombé à 2.

Les différentes catégories de sujets seront comparées suivant les trois critères, comparaison des courbes d'insulinémie lors de l'H.P.O. $\frac{I}{G}$ et $\frac{I}{K.\ 10^3}$ — dans la mesure où l'on disposera d'un nombre suffisant de sujets pour pouvoir accorder une certaine valeur aux résultats, en raison des grandes variations individuelles.

II. — **Résultats**

Ont été recherchées des corrélations entre l'insulinémie et l'âge, le poids, l'excès de poids, le type d'obésité, la prédisposition génétique au diabète et le fonctionnement cortico-surrénal.

1) *L'âge*

Chez les obèses non diabétiques, l'âge moyen est de 28 ans, avec comme valeurs extrêmes 15 et 58 ans. Il est plus fréquent de noter un hyperinsulinisme à l'H.P.O. chez les obèses de moins de 25 ans que chez ceux de plus de 35 ans (fig. 24).

2) *L'obésité*

Le poids (fig. 25) en lui-même a une influence modérée. Un poids élevé est plus fréquemment associé à l'hyperinsulinisme chez les obèses non diabétiques, et ceci aux trois épreuves ; il existe une corrélation statistiquement significative entre l'élévation du poids et la résistance à l'insuline appréciée par le coefficient I/G lors du test à la tolbutamide.

Chez les obèses diabétiques latents aucune modification en rapport avec le poids n'est notée.

Lorsque l'excès de poids est plus important, l'hyperinsulinisme est modérément exagéré (fig. 26).

3) *Le type morphologique de l'obésité*

L'I.D.M. variant considérablement selon le sexe et selon l'âge, surtout chez l'homme (fig. 2), il n'est pas possible de comparer les sujets directement entre eux ; la séparation de différents groupes est nécessaire. Nous nous contenterons, pour ne pas analyser des séries trop petites, de

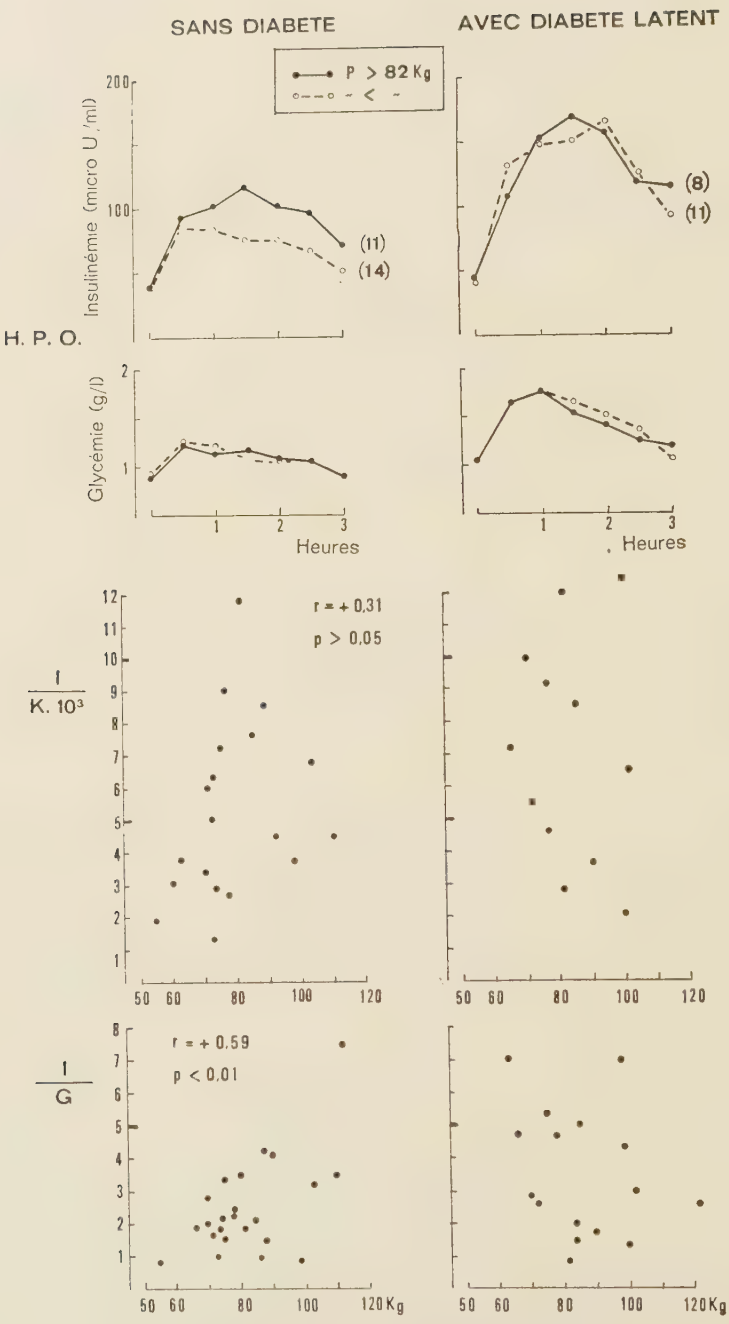


Fig. 25. — Relation entre le poids et l'insulinémie.

OBESES

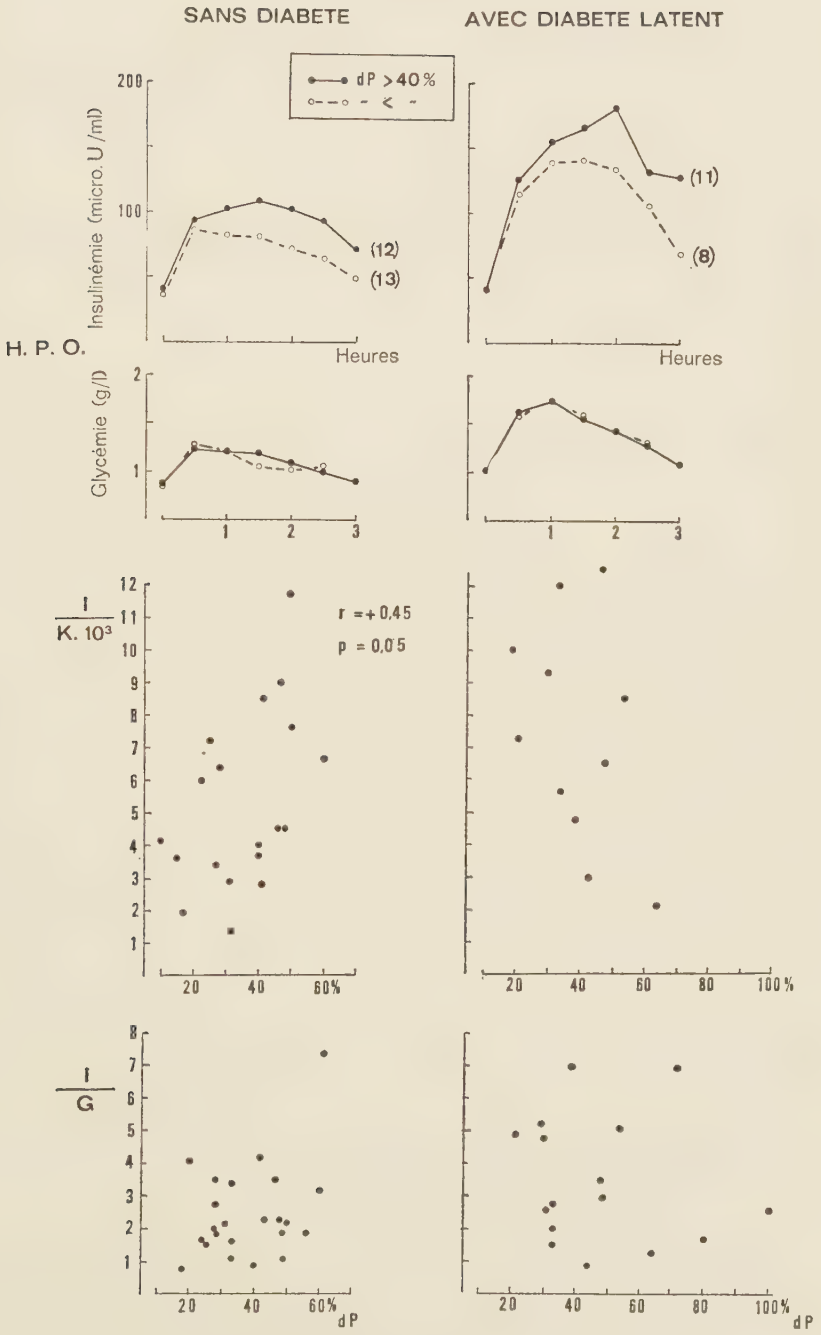


Fig. 26. — Relation entre l'excès de poids et l'insulinémie.

la comparaison de femmes obèses sans diabète ou avec un diabète latent, de constitution normale ou androïde.

Les sujets normaux ont un I.D.M. compris entre plus et moins 15 par rapport à la valeur normale pour l'âge ; les sujets androïdes un I.D.M. dépassant de plus de 15 cette valeur.

Dans notre série, parmi les obèses avec diabète latent, les femmes normales et androïdes ne diffèrent pas par l'âge et le poids. Chez les obèses non diabétiques, les femmes normales sont un peu plus jeunes et un peu moins obèses (tableau I).

TABLEAU I
FEMMES OBESES

	Non diabétiques		Avec diabète latent	
	Normales	Androïdes	Normales	Androïdes
Nombre	8	7	4	10
Age (moyen)	26	32	29,5	32,3
Poids	71	80	86	85,7
Excès de poids	27 %	39 %	49 %	55 %
IDM corrigé selon l'âge	+ 2	+38	+ 0,5	+42
17 OH mg/j	3,05	5,2	3,9	4,8

On note que les glycémies sont un peu plus élevées chez les obèses non diabétiques androïdes que dans le groupe à constitution normale, fait bien établi par J. Vague et coll. (213). Mais surtout, il existe un hyperinsulinisme chez les femmes à constitution androïde par rapport aux autres, la différence étant statistiquement significative (fig. 27).

4) *La prédisposition génétique au diabète*

Nous n'avons pas noté de différences entre les obèses avec et sans antécédents familiaux de diabète lors de l'H.P.O. (fig. 28) ni dans la résistance à l'insuline lors du T.T.G.I.V. ou du test à la tolbutamide (fig. 29).

De plus, chez deux sujets de poids normal, de père et de mère diabétiques, et présentant un diabète latent, il n'existe pas d'hyperinsulinisme.

5) *Fonctions cortico-surrénales*

Les valeurs de l'élimination urinaire journalière des 17 CS et des 17 O.H. chez 53 obèses sans diabète ou avec un diabète latent sont groupées dans le tableau II et séparées dans la figure 30 en fonction de

l'existence ou de l'absence de vergetures rosées actuelles. Ces vergetures sont notées 14 fois, en moyenne chez les obèses les plus jeunes et associées à une excrétion urinaire journalière de 17 O.H. plus élevée, nettement chez l'homme, modérément chez les femmes (tableau III).

TABLEAU II

mg/24 h	Adultes		Adolescents (— de 15 ans)		Moyenne
	11 ♂	38 ♀	1 ♂ 13 ans	3 ♀ 11, 13, 13 ans	
17. CS	13,6	8,5	4,0	7,7 7,5 2,2	9,24
17. OH	8,8	4,86	1,3	5,3 3,7 3,7	5,58

Stéroïdes urinaires chez 53 obèses non diabétiques et diabétiques latents

TABLEAU III

	Hommes		Femmes	
	Sans vergetures	Avec rosées	Sans vergetures	Avec rosées
Nombre	6	5	32	9
17. OH mg/j	7,2	10,9	4,6	5,4
17. CS mg/j	9,9	18	8,2	8,3

On observe une association très nette entre l'élimination des 17 O.H. urinaires et l'hyperinsulinisme. En effet, lors de l'H.P.O. :

— Chez les cinq hommes obèses non diabétiques, étudiés (fig. 31), deux ont un hyperinsulinisme important associé à des valeurs de 17 O.H. urinaires supérieures à la moyenne obtenue. Ils pèsent 89 et 90 kg, et les trois autres 88, 104 et 110 kg.

— Parmi les 15 femmes adultes obèses non diabétiques, 5 excrètent plus de 5 mg/j. de 17 O.H. (m = 6,9). Leur insulinémie est plus élevée que chez les dix autres dont l'excrétion urinaire moyenne de 17 O.H. est de 3,12 mg. Les différences de l'excès de poids sont peu importantes, + 42 % dans le premier groupe, + 33 % dans le deuxième.

Chez les obèses avec diabète latent, un seul homme fait l'objet d'une H.P.O. Il présente un hypercortisolisme, un hyperinsulinisme (H.H. 12475, cf. fig. 20 B). Parmi 15 femmes adultes, 6 excrètent plus de 5 mg/j. de 17 O.H. (m = 6,07) leur insulinémie est significativement plus élevée que

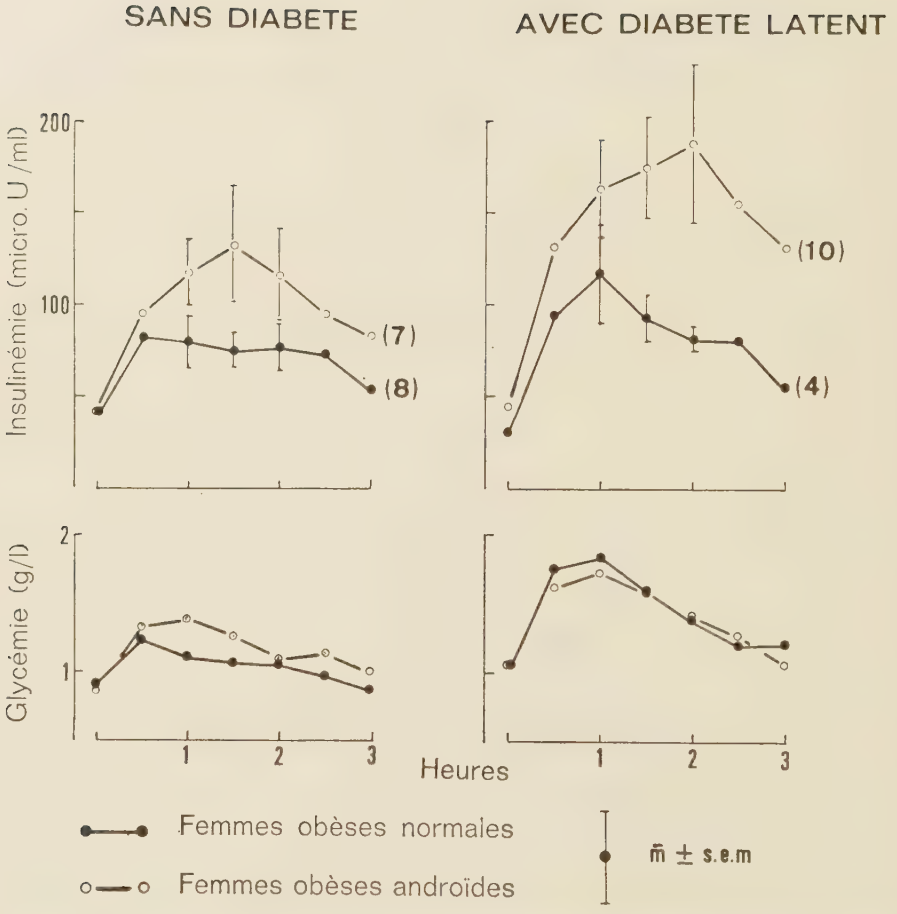


Fig. 27. — Relation entre le type morphologique de l'obésité et l'insulinémie chez 29 femmes obèses lors de l'H.P.O.

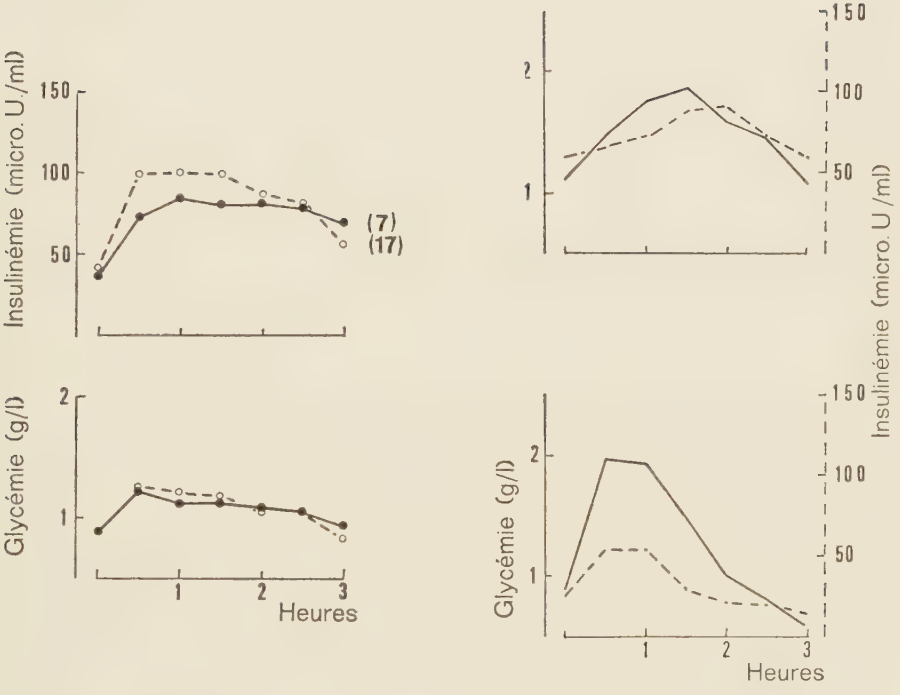


Fig. 28. — Insulinémie au cours de l'H.P.O. chez 17 obèses non diabétiques sans antécédents familiaux de diabète (trait discontinu) et 7 avec au moins un parent diabétique (trait plein).

A droite, 2 diabétiques latents de poids normal, père et mère diabétiques.

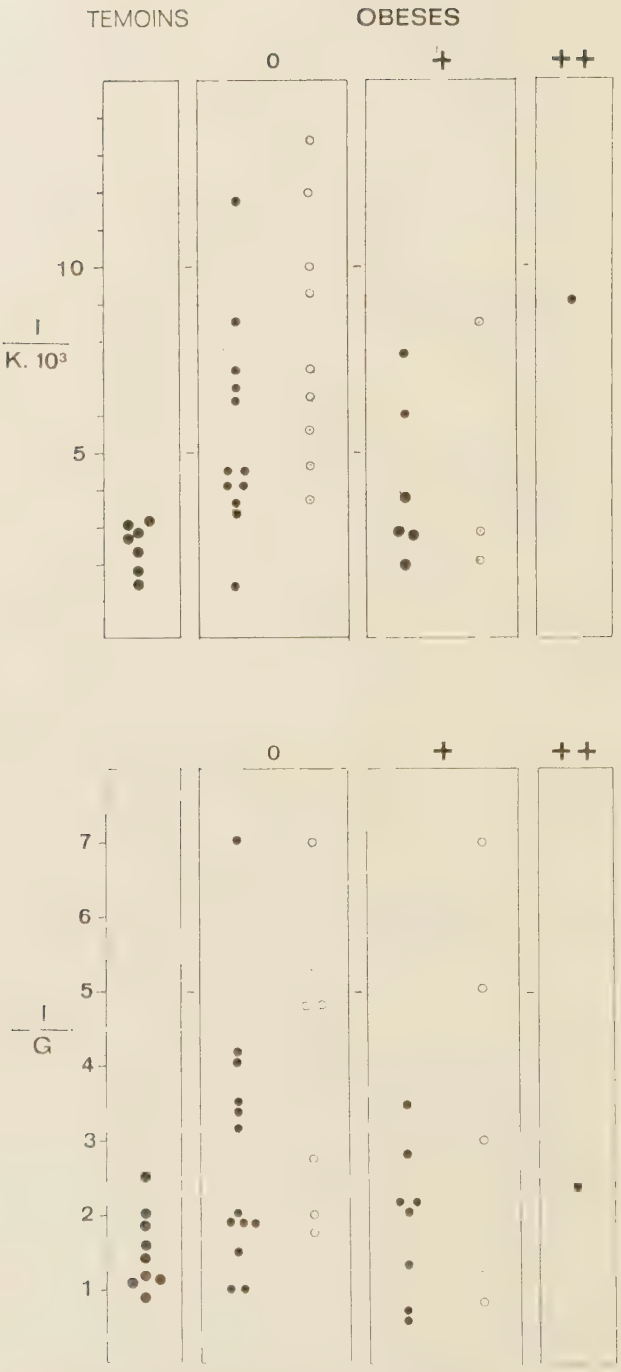


Fig. 29. — O : pas d'antécédents familiaux de diabète.
+ : 1 parent diabétique au moins.
++ : 2 parents diabétiques.
Point noir : non diabétique.
Point blanc : diabétique latent.

chez les 9 autres dont l'excrétion urinaire moyenne de 17 O.H. est de 3,8 mg/j. Il n'y a pas de différence de poids ou d'excès de poids entre les deux groupes (respectivement 91 kg et + 57 % contre 88 kg et + 52 %).

— Lors du T.T.G.I.V. (fig. 32) on ne note pas chez les femmes de corrélation significative entre le taux des 17 O.H. urinaire et le coefficient de résistance à l'insuline.

— Par contre lors du test à la tolbutamide, que les 17 O.H. soient exprimés en élimination journalière absolue ou rapportée au mètre carré de surface corporelle, il existe une corrélation hautement significative entre l'élévation des 17 O.H. et le coefficient de résistance à l'insuline.

L'existence de vergetures rosées est associée à un hyperinsulinisme et une inefficacité de l'insuline circulante comme en témoignent les résultats obtenus lors de l'H.P.O. et du test à la tolbutamide (fig. 33 et 34).

6) *En résumé :*

Aucune des caractéristiques retenues ne peut être considérée comme totalement déterminante ou constamment associée à un hyperinsulinisme. Il ressort cependant avec suffisamment de certitude que chez les obèses non diabétiques, l'hyperinsulinisme est plus fréquent, et chez les obèses diabétiques latents plus important chez les sujets jeunes, les femmes de constitution androïde et lorsqu'il existe un hypercortisolisme tant clinique que biologique. De plus, l'importance de l'obésité majore en moyenne l'hyperinsulinisme alors que la prédisposition génétique est sans influence.

III. — DISCUSSION

L'hyperinsulinisme accompagne toujours le diabète gras ; il est fréquent mais non constant chez l'obèse non diabétique. Ceci suggère que l'excès de poids est un facteur important mais non totalement déterminant par lui-même, que la maladie diabétique est peut-être l'élément le plus décisif ou qu'il existe des facteurs associés à l'obésité favorisant l'hyperinsulinisme et peut-être le diabète.

Bien que l'hyperinsulinisme de l'obèse ne puisse être rattaché avec netteté à une cause unique, certaines notions peuvent cependant être dégagées.

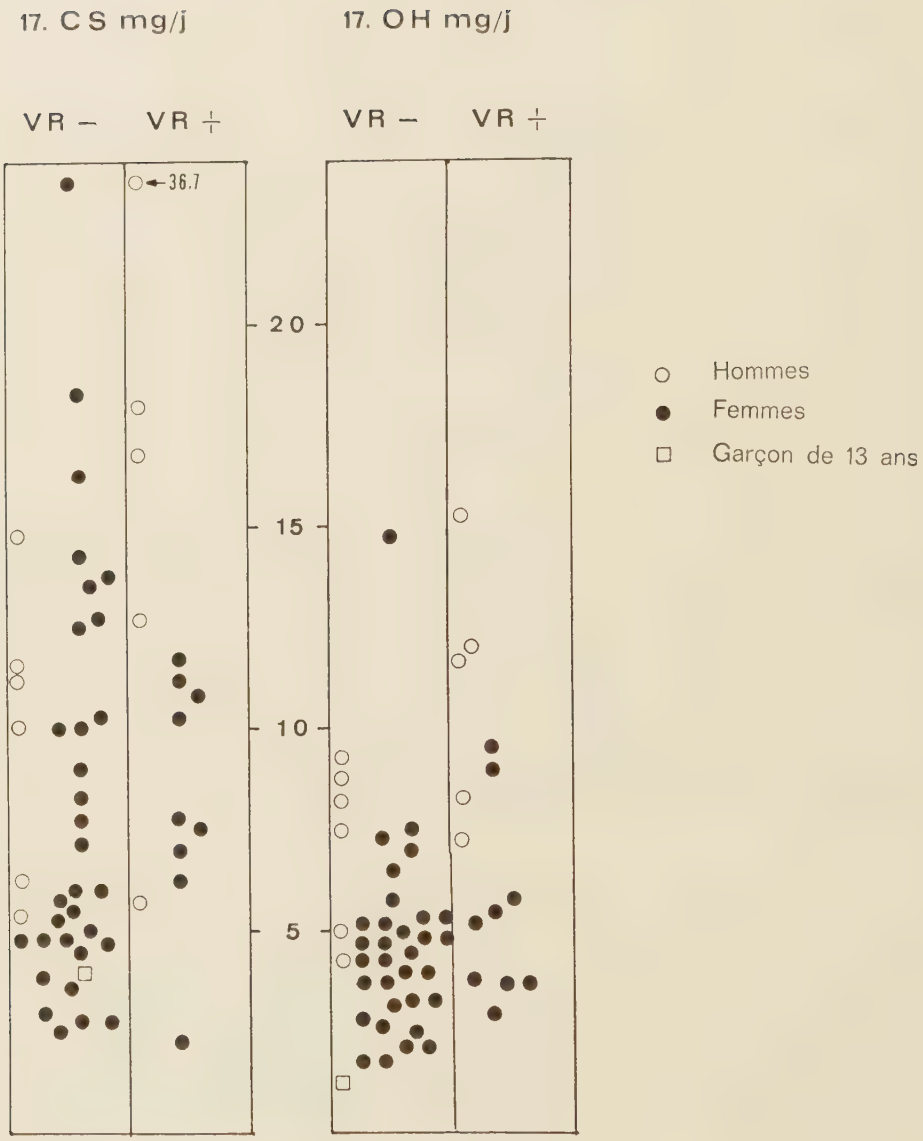


Fig. 30. — 17 CS et 17 OH en mg par jour chez 53 obèses avec (colonnes de droite) et sans (colonnes de gauche) vergetures rosées abdominales.

A) *Relation avec le poids et l'excès de poids*

L'obésité est, pour KARAM et GRODSKY (97, 99), le facteur déterminant puisque l'hyperinsulinisme accompagne le diabète gras et non le diabète maigre, se retrouve, sur 8 cas de syndrome de Cushing, seulement dans les cinq avec obésité. Cependant, nous avons vu que la majorité des auteurs s'accordent sur de très grandes variations individuelles, un hyperinsulinisme fréquent (30 à 40 % des obèses non diabétiques pour SAMOLS, 177) mais la possibilité de sécrétion basse chez de très gros obèses (19). De plus l'amaigrissement ne s'accompagne qu'inconstamment de réduction de l'insulinémie.

Il n'en reste pas moins que l'excès de poids aggrave l'hyperinsulinisme du diabétique, qu'il peut sans doute, par la contrainte qu'il impose, permettre l'extériorisation d'un hyperinsulinisme latent.

Enfin, il est à noter que l'hyperinsulinisme est plus fréquent et plus important chez les obèses non diabétiques lorsqu'ils sont jeunes. Les valeurs les plus importantes sont obtenues dans notre série chez des sujets d'environ 20 ans (fig. 24). De plus la réduction de l'hyperinsulinisme par l'amaigrissement a été obtenue chez des adolescents ou des adultes jeunes. Il est donc possible que l'hyperinsulinisme se manifeste plus particulièrement pendant la phase active ou d'engraissement de l'obésité. Il est alors réversible. Par la suite il pourra favoriser l'extériorisation d'un diabète ou au contraire s'atténuer avec le temps.

B) *Relations avec le diabète*

Celui-ci peut être envisagé sous deux aspects, de syndrome hyperglycémique d'une part, de maladie diabétique ou diabète essentiel d'autre part, avec la prédisposition génétique que l'on sait. Hyperinsulinisme et inefficacité de l'insuline ne doivent pas ici être confondus.

1° L'hyperinsulinisme accompagne-t-il toujours l'hyperglycémie ? Il est établi que l'élévation de la glycémie s'accompagne d'une élévation parallèle de l'insulinémie chez le sujet normal que ce soit après administration de glucose, orale (234), par voie veineuse rapide (97), ou prolongée et soutenue (32). A l'inverse SAMOLS (177) a montré qu'une hypoglycémie aiguë ou chronique s'accompagne d'une baisse du taux de l'insulinémie à condition bien sûr de ne pas relever d'une tumeur insulino-sécrétante. BERSON et YALOW (19) pensent que toute diminution de la tolérance aux glucides est en relation avec un hyperinsulinisme donc avec une résistance à l'insuline puisqu'ils ont trouvé un hyperinsulinisme présent quel que soit le poids dans le diabète latent, plus important dans le diabète franc mais modéré, et dans tous les cas aggravé par l'excès de poids.

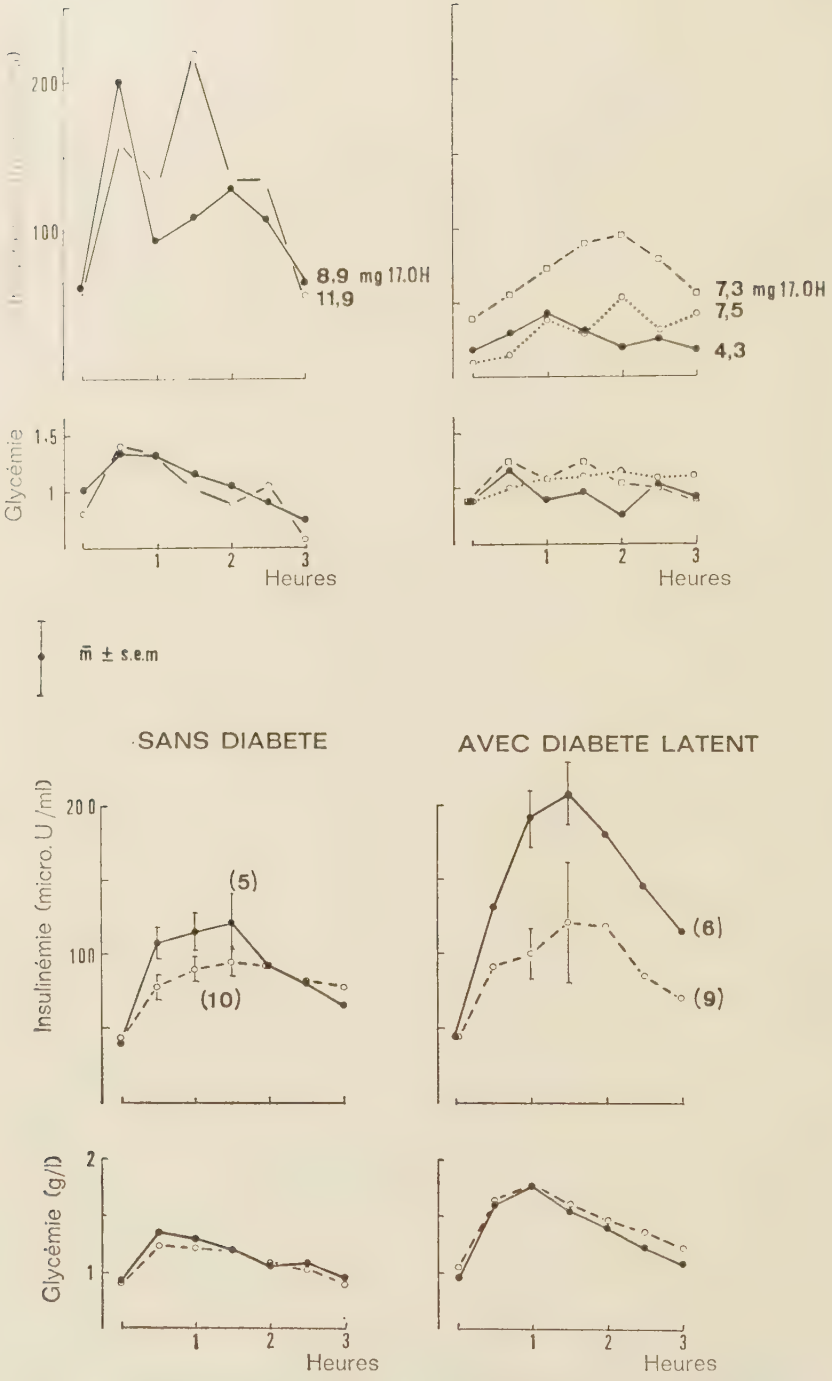


Fig. 31. — En haut : H.P.O. chez 5 hommes obèses non diabétiques dont 2 excrètent plus de 8 mg de 17 OH par jour.

En bas : H.P.O. chez 30 femmes obèses excrétant plus (cercles noirs) et moins (cercles blancs) de 5 mg de 17 OH par jour.

Il est certain que dans le diabète l'hyperglycémie stimule excessivement le pancréas, par là exagère l'hyperinsulinisme s'il existe et ce dans la mesure où les capacités pancréatiques le permettent.

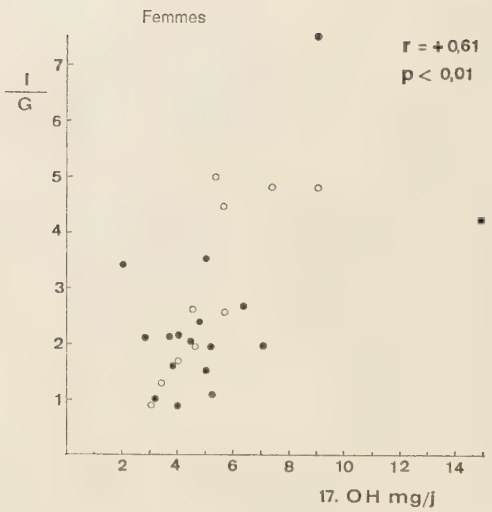
Cependant l'hyperglycémie ne peut être considérée comme seule déterminante. En effet, l'hyperinsulinisme à jeun est fréquent alors que la glycémie est normale chez l'obèe dont le diabète est latent ou modéré. De plus il est des diminutions modérées de la tolérance au glucose sans hyperinsulinisme, tels sont les cas de nos neuf diabétiques latents de poids normal, de certains sujets âgés. Celui-ci n'est donc pas un élément obligatoire du syndrome diabétique à son début.

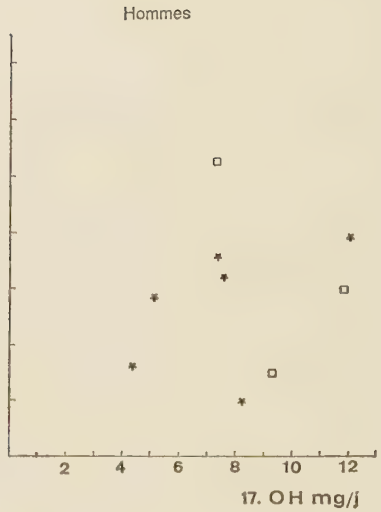
Quoi qu'il en soit, il est possible que, chez l'obèse, une hyperglycémie chronique, même modérée, aggrave la résistance à l'insuline, puisque celle-ci est d'autant plus importante que le diabète est sévère (cf. p. 45).

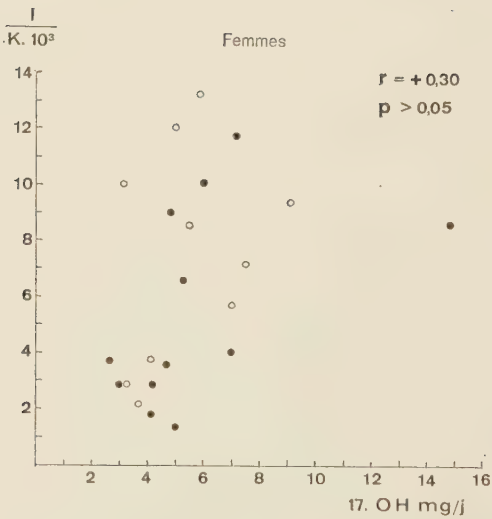
2° L'inefficacité de l'insuline représente-t-elle un des troubles primitifs du diabète commun ?

Sans entrer dans la discussion des mécanismes de transmission héréditaire, il est admis que le diabète est plus fréquent chez les descendants de deux parents diabétiques et chez les jumeaux monozygotes d'un diabétique. Ces sujets génétiquement diabétiques ou « prédiabétiques » dans la terminologie anglosaxonne auraient toujours une épreuve d'hyperglycémie provoquée pathologique après 45 ans (199), une chance sur six au moins d'être diabétique à cet âge (95). Si la ou les tares génétiques transmettent une inefficacité de l'insuline, on doit retrouver un hyperinsulinisme dès la naissance ou tout au moins avant l'apparition d'un diabète dans la majorité de ces cas.

1) Or, les dosages radio-immunologiques n'ont pas mis en évidence d'hyperinsulinisme chez les pré-diabétiques génétiques. Grodsky (79), chez 24 de ces sujets, ne trouve d'hyperinsulinisme après injection de glucose que chez 4 d'entre eux, dont un obèse. Cependant Stimmler (194) fait remarquer que la moyenne des valeurs obtenues est légèrement supérieure à celle des témoins. Cerasi et Luft (32) avaient noté en 1963 une réponse insulinémique basse à l'injection de glucose chez quelques sujets dont un issu de deux diabétiques. Melani et coll. (128), étudiant la réponse insulinémique au glucose, tolbutamide et glucagon intraveineux chez des obèses, n'ont pas noté de différence selon la présence ou l'absence d'antécédents familiaux de diabète. Par contre Camerini-Davalos notait, avec Soeldner (28), en 1965 une insulinémie un peu plus élevée après injection intra-







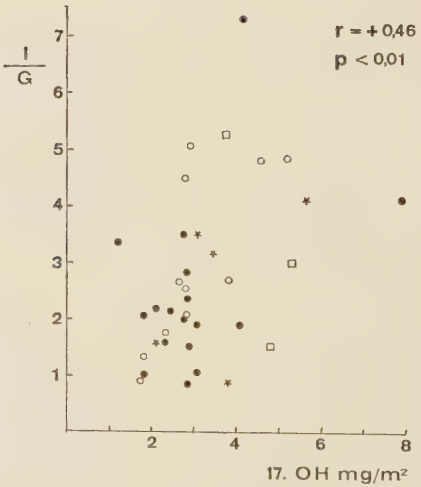


Fig. 32. — ● femmes obèses non diabétiques.
★ hommes obèses non diabétiques.
O femmes obèses avec diabète latent.
□ hommes obèses avec diabète latent.

veineuse de glucose chez les prédiabétiques génétiques que chez les témoins.

Mais deux études sont particulièrement éloquentes. Chez 56 sujets issus de parents diabétiques dont 36 n'ont pas de troubles de la tolérance au glucose, RUENAUVER et coll. (167) ne constatent pas d'hyperinsulinisme par les méthodes radio-immunologiques ou biologiques (graisse épididymaire de rat, méthode de RENOLD et coll.) à jeun et après absorption de glucose. L'insulinémie reste cependant plus élevée chez les sujets de ce groupe qui sont obèses. SOELDNER et coll. (188) ont récemment rapporté chez 5 prédiabétiques génétiques non obèses, âgés de 25 à 34 ans, à tolérance au glucose normale même après cortisone, une insulinémie identique à celle de 13 témoins lors du T.T.G.I.V.

Nous-mêmes ne notons pas de différence dans les valeurs de l'insulinémie selon la présence ou l'absence d'antécédents familiaux de diabète chez les obèses, ce qui exclue l'hypothèse d'une prédisposition génétique à l'hyperinsulinisme dévoilée lors de circonstances diabétogènes telles que l'obésité par exemple.

Les dosages d'insuline immuno-réactive chez les sujets prédiabétiques au sens génétique du terme n'ont pas mis en évidence d'hyperinsulinisme. Ceci s'inscrit contre une inefficacité de l'insuline représentant le mode principal et prépondérant des manifestations de la ou des tares génétiques du diabète.

2) Cependant le problème se complique car :

a) MACARTHUR et STIMMLER (120) ont montré que l'élimination quotidienne d'insuline dans l'urine de 18 enfants non diabétiques, nés de parents atteints de diabète juvénile, permet d'individualiser deux groupes d'importance égale, sans rapport avec l'âge, à excrétion d'insuline normale et élevée. Ces faits sont en faveur d'une inhibition héréditairement transmise de la dégradation de l'insuline.

STIMMLER et ELLIOT (193) ont de même mis en évidence que la vitesse de consommation de l'insuline *in vitro* par un diaphragme de rat est plus grande chez le sujet sain que chez le diabétique et d'autant plus faible que le sujet est parent d'un diabétique tardif, d'un diabétique juvénile, qu'il est diabétique tardif lui-même ou diabétique juvénile. La dégradation de l'insuline est donc d'autant plus lente que l'hérédité diabétique est lourde. Plutôt que d'un facteur sérique inhibant cette dégradation, il s'agirait, tout au moins pour les diabétiques juvéniles, d'une résistance de la molécule elle-même à l'insulinase (60).

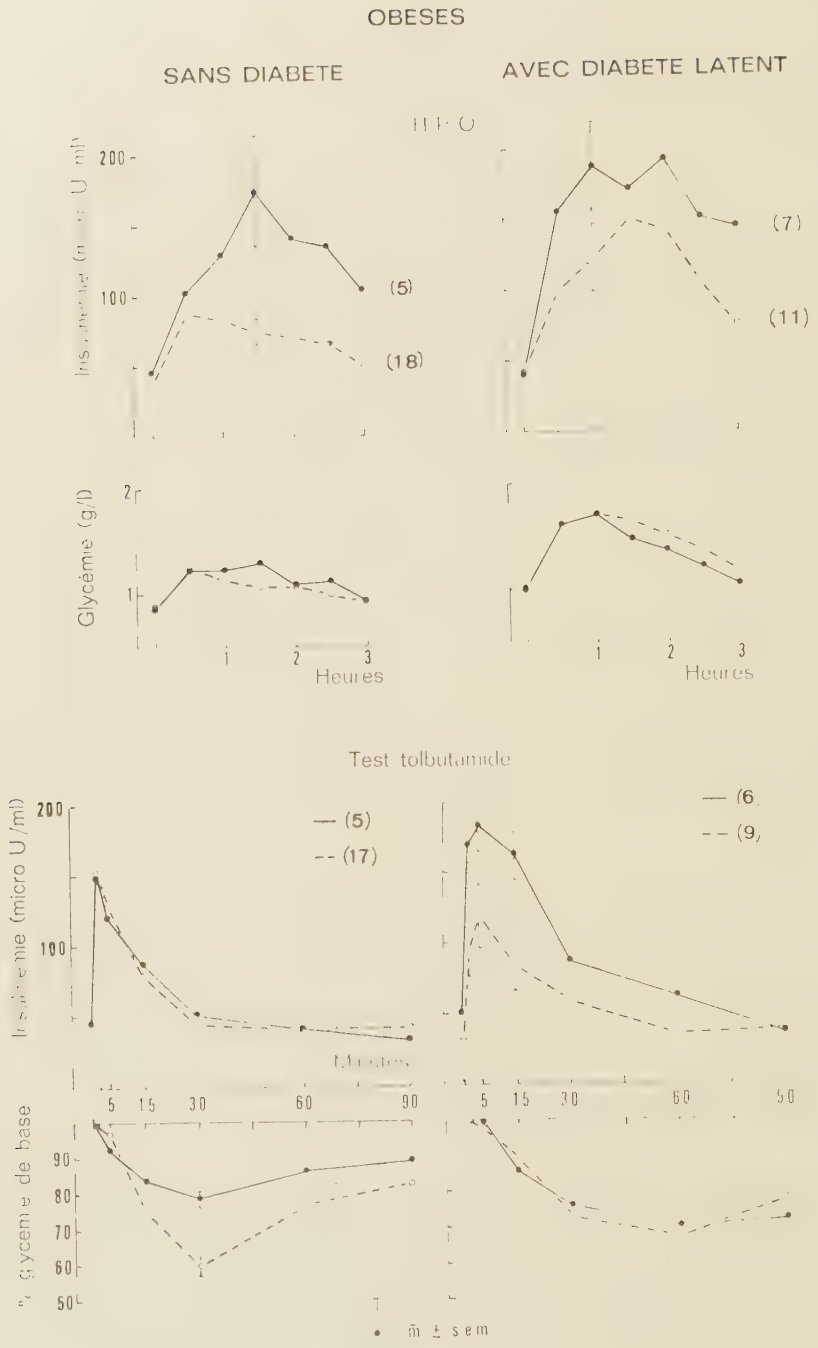


Fig. 33. — H.P.O. et test à la tolbutamide en fonction de l'existence (•—•) ou de l'absence (o—o) de vergetures rosées chez les obèses. Les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de sujets.

b) Steinke et coll. (192) dosant l'activité insulinique du sérum par la méthode biologique à la graisse épididymaire de Renold et coll. (160) chez 42 prédiabétiques génétiques à tolérance glucidique normale trouvent des valeurs à jeun deux fois plus élevées chez ces sujets que chez les témoins.

c) Vallance-Owen et son équipe ont montré qu'à la concentration paraphysiologique de 3,5 à 5,5 % l'albumine sérique des sujets normaux inhibe l'action de 1.000 micro. U/ml d'insuline sur le diaphragme de rat. La fraction albumine de sujets diabétiques est plus fortement inhibitrice puiqu'elle le reste à la concentration de 1,25 % ; l'antagonisme n'est pas dû à l'albumine elle-même mais à une substance associée d'où son nom de « synalbumin » (221). Cette substance a été reconnue être la chaîne B de l'insuline (62). La présence de cette synalbumin définie par l'action inhibitrice de l'albumine sérique à la concentration de 1,5 % est sous la dépendance de l'hypophyse et des corticosurrénales (223).

Cette « synalbumin », présente dans le diabète commun, n'a pas été retrouvée chez les diabétiques par pancréatite, hémochromatose, pancréatite chronique (224) et, chez 28 membres d'une famille comportant 4 diabétiques, 18 sont « synalbumin positif ». L'auteur en déduit que ce caractère serait héréditairement transmis selon le mode dominant (225).

In vitro, la synalbumin n'inhibe l'action de l'insuline que sur le muscle et non sur le tissu adipeux (262) ; il en est sans doute de même *in vivo* (93).

Ceci pourrait expliquer l'obésité précédant le diabète, conséquence et non cause de celui-ci ; « ils deviennent obèses parce que diabétiques » (223).

3) Le ou les gènes responsables de ce qu'on appelle le diabète commun ont des points d'impact qui doivent s'extérioriser sous la forme d'une fragilité pancréatique excessive ou d'une inefficacité de l'insuline quels qu'en soient les mécanismes. Bien qu'il n'existe pas un excès d'insuline libre immunologiquement décelable dans le sang des prédiabétiques génétiques, on ne peut cependant affirmer à l'heure actuelle que la tare diabétique se réduise à une fragilité pancréatique excessive.

L'hyperinsulinisme n'est donc en rapport ni avec la prédisposition génétique au diabète, ni avec l'excès de poids en lui-même ; il est probable que des facteurs associés à l'obésité mais de façon inconstante aggravent l'hyperinsulinisme et par là l'insuffisance relative du pancréas, ceci d'autant plus que le sujet est prédisposé.

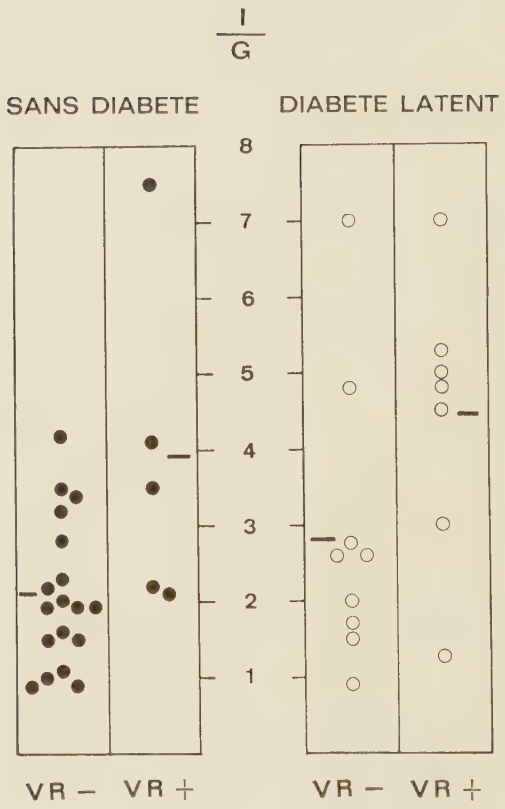


Fig 34. — Coefficient I/G en fonction de l'existence ou de l'absence de vergetures rosées chez les obèses non diabétiques et diabétiques latents.

C) *Relation avec la constitution androïde*

La caractérisation des obésités en androïdes et gynoïdes repose sur les modifications suivant le sexe du rapport adipo-musculaire et de la répartition supérieure ou inférieure de la graisse, le tout apprécié par la mesure de la circonférence des membres à leur racine, du pli cutané à la nuque, au sacrum, aux quatre points cardinaux de la racine des membres (J. Vague, 1953, 205). L'indice de différenciation masculine (I.D.M.) ainsi obtenu permet de chiffrer le degré de différenciation sexuelle (cf. p. 15) d'autant plus élevé que le rapport adipo-musculaire est bas, la graisse répartie dans la partie supérieure du corps, ces deux facteurs variant généralement dans le même sens. Son évolution avec l'âge dans les deux sexes est caractéristique, sa corrélation avec les autres éléments de la différenciation sexuelle, squelette, toison, musculature, voix, très nette (J. Vague, 205).

Le diabète est beaucoup plus fréquent après 40 ans chez les sujets à différenciation de type masculin. L'I.D.M. moyen des hommes diabétiques de plus de 40 ans est de + 39 (soit hyperandroïde, I.D.M. normal = O), celui des femmes diabétiques de — 10 (soit androïde, I.D.M. normal à cet âge : — 45) (J. Vague, 205).

L'obésité androïde est beaucoup plus fréquemment compliquée de diabète, un obèse gynoïde dépassant son poids normal de 20 % n'a qu'une chance sur cent de devenir diabétique, un obèse androïde en a 35 sur cent. (J. Vague, 207).

Récemment nous avons montré avec J. Vague et coll. (213) sur plus de 1.000 hyperglycémies provoquées orales que cette épreuve était d'autant plus fréquemment pathologique que l'I.D.M. était élevé et ceci à un très haut niveau de significativité statistique, corrélation beaucoup plus nette qu'avec l'âge avancé ou l'excès de poids.

Un type clinique d'obésité est donc plus fréquemment associé aux diminutions de tolérance au glucose.

Pellegrini (144) a montré que, chez l'obèse gynoïde, à des taux élevés d'activité insulinique plasmatique, correspondent des coefficients d'assimilation glucidique hauts lors du T.T.G.I.V., ce qui traduit une sensibilité normale à l'insuline endogène. Par contre, chez l'obèse androïde, le coefficient K est bas, l'activité insulinique à jeun normale, il y a donc une diminution de la sensibilité à l'insuline.

Nous avons constaté un hyperinsulinisme et une prolongation de la sécrétion d'insuline chez les femmes de type androïde comparativement aux femmes normales.

L'obésité androïde menant au diabète, il est probable que c'est par le biais d'un hyperinsulinisme sans préjuger de la nature des relations entre caractère androïde et hyperinsulinisme que l'un soit cause de l'autre ou qu'il s'agisse de deux manifestations associées d'un même syndrome.

D) *Relations avec l'hypercortisolisme*

Un hypercorticisme est soupçonné cliniquement depuis longtemps devant l'aspect rappelant celui du syndrome de Cushing de certains obèses, mais la confirmation biologique en a été délicate, des différences quantitativement minimes pouvant, lors d'un processus à long terme, occasionner des modifications morphologiques importantes. De plus la sécrétion surrénale ne résume pas l'hypercorticisme, des différences dans la sensibilité tissulaire peuvent être en jeu.

Une excrétion accrue de stéroïdes urinaires a été mise en évidence chez les obèses. En 1956 Poisnick et Di Raimondo (148) constatent, chez 54 femmes obèses un taux de 17 OHCS urinaires supérieur à la normale en moyenne de 30 %. Pour J. Vague et coll. (209), les 17 OHCS sont élevés, supérieurs à 10 mg/j. chez l'homme, à 6 chez la femme, chez 50 % des obèses avec présomption clinique d'hypercorticisme. Schteingart, Gregerman et Conn (179) notent des résultats semblables chez 60 % des obèses ; les 17 OHCS urinaires sont élevés, plus encore le taux de production du cortisol, alors que le taux des 17 OH plasmatique est bas. Pour Mlynarick (133), Copinschi et coll. (42) le taux de production du cortisol est élevé. Migeon (131), comparant 160 obèses et 80 sujets normaux, trouve une excrétion urinaire de 17 OHCS et un taux de production du cortisol élevés chez les obèses avec une certaine proportionnalité avec le poids, mais, même rapporté à la surface corporelle, le taux des 17 OHCS urinaires reste plus élevé que chez les témoins. Dunkelman (59), Konishi (108) apportent des résultats analogues et tous les auteurs admettent que la proportionnalité avec le poids n'est que grossière et l'hypercortisolisme non constant, présent chez 30 à 60 % des obèses (42, 148, 153, 179).

Les 17 CS, par contre, sont normaux (Dunkelman, 59)

A quels éléments peut-on associer cet hypercortisolisme non constant et très variable selon les obèses ?

— La proportionnalité avec le poids, notée par Mlynarick (133) pour le taux de sécrétion du cortisol, n'est pas retrouvée par Schteingart (179) ;

— Les obèses jeunes, avec vergetures rosées, ont, pour Simkim et Arce (186), une élimination de 17 CS et de 17 Kétogenic-stéroïdes bien supérieure à la moyenne obtenue chez les obèses adolescents ou de tout âge, anomalie bien corrigée par la dexaméthazone ;

— La prépondérance de l'endomorphie et de la mésomorphie est, chez 9 jeunes filles obèses, étudiées par Jacobson (91), associée à une élimination de 17 Kétogenic-stéroïdes plus élevée que chez 11 autres jeunes filles obèses.

— De même portée sont les résultats de Prezio, Carreon et *coll.* (153) qui, chez 40 obèses dont 11 excrètent plus de 10 mg de 17 OHCS par jour, retrouvent une corrélation avec l'importance de la masse maigre mesurée indirectement en appréciant le volume de l'eau totale Parallèlement Konishi (108) note que le rapport 17 OHCS sur créatinine urinaire est semblable chez l'obèse et chez le sujet normal, ce qui lui suggère une élimination en rapport avec l'importance de la masse protéique. Enfin Cassano et coll. (31) séparant les obèses en hypertoniques et hypotoniques trouvent chez les premiers une élévation des 17 OHCS urinaires et du taux de production du cortisol.

— Schteingart et Conn (180) montrent qu'un régime riche en protides élève l'excrétion des 17 OHCS et pensent que l'hypercortisolisme est plus fréquent chez les mangeurs de viande, enfin, qu'il est plus souvent rencontré chez les sujets dont l'obésité a débuté avant l'âge de 20 ans.

— Le jeûne diminue l'excrétion des corticostéroïdes chez l'obèse (Schultz, 181, Schachner, 178) et plus que la restriction calorique, la restriction protidique (Schteingart et Conn, 180).

L'interprétation de cet hypercortisolisme est délicate. L'élévation de l'excrétion urinaire associée à un taux plasmatique bas fait suggérer par Dunkelman un *turn over* rapide du cortisol et Schteingart pense que l'élimination accrue est sous la dépendance d'une augmentation de la filtration glomérulaire, elle-même en rapport avec un régime riche en protides Il s'ensuivrait une production accrue réactionnelle, caractère réactionnel sur lequel insistent Goldberg et coll. (75), De Moor (48), isolant un groupe de sujets à capacité plasmatique de fixation du cortisol basse, retrouve, chez 59 % des femmes et 29 % des hommes, une obésité importante fréquemment associée à un état diabétique, une hypertension, ou, pour les femmes, des troubles menstruels.

En résumé l'hypercortisolisme est plus fréquemment retrouvé chez les obèses jeunes, présentant des vergetures rosées, endo ou mésomorphes, hypertoniques, à masse musculaire importante et mangeurs de viande.

Expérimentalement, l'insuline est moins efficace chez l'animal traité à la cortisone. Cette hormone agit donc comme facteur inhibiteur de l'insuline. Elle le fait indirectement, sans modifier la perméabilité cellulaire au glucose, point d'action principal de l'insuline, mais en inhibant la phosphorylation du glucose dans les cellules musculaires et adipeuses, non dans la cellule hépatique. En présence d'insuline, cette diminution de la phosphorylation du glucose, induite par les corticoïdes, devient le facteur limitant de l'utilisation de ce sucre (6). Mais cette action inhibitrice relève sans doute aussi de la lipolyse que provoque le cortisol (92), puisque pour Randle et coll. (156), un taux élevé de N.E.F.A. *in vitro* diminue la sensibilité à l'insuline.

De plus le cortisol entraîne, par néoglycogénèse, une surproduction de glucose qui exagère peut-être la sécrétion d'insuline.

Ces deux phénomènes sont responsables de l'hyperinsulinisme et de l'hyperplasie langérhansienne observés dans le diabète stéroïdien expérimental.

Nous avons observé chez les obèses une association entre d'une part l'hypercortisolisme traduit par une excrétion urinaire élevée de 17 OHCS, d'autre part l'hyperinsulinisme à l'H.P.O. et surtout la résistance à l'insuline lors du T.T.G.I.V. et du test à la tolbutamide. Ces faits sont encore plus nets lorsqu'il existe des vergetures rosées. Celles-ci traduisent un hypercortisolisme à l'échelon tissulaire, même si le taux des 17 OHCS urinaires n'est pas très élevé. Une simple distension mécanique ne suffit pas à provoquer des stries colorées et, bien qu'elles surviennent généralement chez l'adolescent lors de périodes d'accroissement pondéral rapide, une distension mécanique n'est pas nécessaire à leur apparition dans le syndrome de Cushing par exemple.

Lors de l'amaigrissement, chez les deux obèses de notre série dont l'hyperinsulinémie a été réduite, il existait des vergetures rosées et un hypercortisolisme disparaissant avec l'amaigrissement, élément de plus en faveur de l'association entre hyperinsulinémie et hypercortisolisme.

De plus Marshall (124) a montré que, chez les souris obèses, le cortex surrénal est de poids normal dans les obésités par hyperphagie et augmenté de volume chez les souris obèses hyperglycémiques. Cette hyper-

trophie surrénale serait sans doute réactionnelle puisque l'amaigrissement ramène à la normale le poids du cortex surrénal (Hellerstrom, 88). Sneyd (187) a trouvé des taux élevés de corticostéroïdes chez les souris obèses hyperglycémiques de la Nouvelle-Zélande et Hausberger (87), dans une série de 60 rats dont l'hypothalamus est sévèrement détruit, en isole un qui présente outre un diabète et une obésité monstrueuse, des surrénales de volume double de la normale.

Le problème reste posé de la nature des relations entre ces deux anomalies. Sont-elles parties d'un même dysmétabolisme, primitif, ou plutôt d'entraînement, capable de régresser avec l'obésité ? Existe-t-il entre elles des relations causales, hyperinsulinisme responsable de l'hypercortisolisme, ou plutôt hyperinsulinisme secondaire à l'hypercortisolisme.

Quoi qu'il en soit, un hypercortisolisme n'a pas été mis en évidence par les techniques usuelles dans le diabète. Cependant, la plupart des études ont été effectuées chez des sujets franchement diabétiques. Or nous avons vu que lorsque la glycémie à jeun atteint ou dépasse 1,30 g/l l'hyperinsulinisme commence à diminuer ; il est possible que chez des obèses, dont le diabète est modéré, on mette en évidence un hypercortisolisme. Kodejsko et Taton (107) ont en effet constaté chez 56 diabétiques obèses un taux de 17 OHCS urinaire plus élevé que chez les témoins, tant dans les conditions normales qu'après administration d'A.C.T.H. De plus, Pfeiffer (147) note une inversion du rythme circadien de la production d'A.C.T.H. chez les diabétiques.

E) *Relation avec le taux des acides gras libres plasmatiques*

Les variations du taux des acides gras libres (N.E.F.A.) modifient l'utilisation du glucose par les cellules et la sensibilité à l'insuline *in vitro* comme l'ont montré Randle, Hales et coll (156). Ces auteurs ont proposé le schéma d'un cycle « glucose-acides gras » résumant ces interactions, le glucose inhibant la libération cellulaire des N.E.F.A. et ceux-ci l'utilisation cellulaire du glucose. Ces phénomènes ont été partiellement retrouvés *in vivo,* l'élévation des N.E.F.A. provoquée par le jeûne (81) ou par perfusion de triglycérides (65) entraîne une diminution de la tolérance au glucose avec hyperinsulinisme, à l'inverse, une élévation de la glycémie inhibe la libération des N.E.F.A. (57).

Chez le diabétique dont le taux des N.E.F.A. est élevé après une nuit de jeûne (55, 81, 84) et s'abaisse peu après injection d'insuline (8), Randle

et Hales ont posé l'hypothèse d'une viciation primaire du mécanisme de la libération des N.E.F.A., peu sensible à l'insuline. Il s'ensuit une inhibition de l'action de l'insuline sur la glycémie et un hyperinsulinisme (81, 84, 156). Cependant Samols (174) chez des sujets sous régime hypoglucidique dont le taux de N.E.F.A. est très élevé ne note pas d'hyperinsulinisme à jeun.

Chez l'obèse non diabétique, Dole, en 1956 (57) a montré que le taux des N.E.F.A. était élevé après une nuit de jeûne. Ces résultats ont été amplement confirmés par la suite (11, 46, 134, 239). Mais, alors que l'utilisation en est normale au cours de l'exercice musculaire (141), la mobilisation à partir du tissu adipeux est plus faible chez l'obèse, que ce soit pendant le jeûne (141, 46), lors d'un stress physique ou psychique (105), ou pour relever un taux effondré par le travail musculaire (141) ; cependant l'adrénaline provoquerait une libération normale (74).

Il existe donc chez l'obèse un taux élevé à jeun mais une mobilisation difficile des N.E.F.A.

Ce taux élevé à jeun serait pour Hales et coll. (85) une conséquence de l'obésité, puisqu'il est noté chez les souris obèses hypothalamiques (82), et responsable de la résistance à l'insuline et par là de l'hyperinsulinisme. En effet lors d'une cure d'amaigrissement, chez cinq obèses les modifications de l'insulinémie vont de pair avec celles des N.E.F.A. (85).

F) *Relation avec le taux d'hormone somatotrope*

L'hormone de croissance est diabétogène par la résistance à l'insuline qu'elle provoque. Cette résistance est peut-être due à l'action lipolytique de la somathormone.

Chez les obèses hyperinsulinémiques avec résistance à l'insuline on pourrait s'attendre à trouver des taux élevés de somathormone. Les travaux de Roth, Glick, Yalow et Berson (163) d'une part, de Beck, Koumans, Kipnis et coll. (11) d'autre part, ont montré le contraire.

La sécrétion de somathormone est stimulée lorsqu'il existe un déficit en glucose utilisable par la cellule, même en l'absence d'hypoglycémie. C'est ainsi que chez le sujet normal le taux de somathormone plasmatique s'élève, lors de l'hypoglycémie insulinique, du jeûne, de l'exercice musculaire, vers la 4^{e} heure d'une hyperglycémie provoquée orale.

Chez les gros obèses, non seulement le taux à jeun est plus bas, mais la sécrétion de somathormone réactionnelle au déficit cellulaire en glucose est faible, principalement au cours du jeûne. Ceci explique la discrétion de la cétose, l'absence de perturbation de la courbe d'hyperglycémie provoquée et d'augmentation de la sécrétion d'insuline, lors du jeûne chez l'obèse.

Cependant il n'existe pas de déficience absolue en somathormone et son action lipolytique est normale (125).

On sait que les processus de mobilisation lipidique sont ralentis chez les obèses qui ont plus tendance à stocker qu'à mobiliser, et il apparaît que ceci est en rapport avec une sécrétion basse de somathormone sans qu'encore une fois nous ne sachions si cette anomalie est antérieure ou réactionnelle à l'obésité.

Quoi qu'il en soit, ce n'est pas un excès de somathormone qui peut être rendu reponsable de la résistance à l'insuline de certains obèses.

***

En résumé, on peut admettre que l'hyperinsulinisme, fréquent mais non constant chez l'obèse non diabétique, n'est que grossièrement proportionnel au poids ou à l'excès de poids. Plus souvent rencontré chez les obèses jeunes, il a été trouvé chez eux reversible par l'amaigrissement. Il est sans rapport avec la prédisposition génétique au diabète, mais est fréquemment associé à la constitution androïde, tout au moins chez les femmes, et à l'hypercortisolisme.

Reste le problème de l'origine de la résistance à l'insuline et partant de l'hyperinsulinisme. Il est peu probable qu'il soit constitutionnel, présent dès la naissance, vu sa variabilité avec la réduction pondérale. Mais une prédiposition constitutionnelle à l'hyperinulinisme est vraisemblable au même titre qu'à l'obésité ou à sa forme androïde. La résistance à l'insuline apparaîtrait alors plus volontiers chez certains sujets, et ce, lors de circonstances dites diabétogènes telles que la grossesse (190) ou l'obésité.

Quant aux relations causales et chronologiques entre l'hyperinsulinisme et l'obésité, rien ne permet à l'heure actuelle de dire s'il lui est antérieur ou réactionnel.

Il peut être antérieur à l'obésité comme le pensent Vallance-Owen (223), Berson et Yalow (19). Il serait alors responsable de l'obésité, mais il y a des excès de poids sans hyperinsulinisme, ou simplement aggravé par elle, d'autant plus qu'il existe un hypercortisolisme.

Il peut tout aussi bien être réactionnel, survenant pendant la phase active de l'obésité ; c'est l'opinion de Hales et Randle (85) qui le rattachent au taux élevé des N.E.F.A. à jeun. Mais il n'apparaîtrait alors que chez certains obèses, associé à l'hypercortisolisme. Hyperinsulinisme et hypercortisolisme d'entraînement, le second aggravant le premier, peuvent dans cette hypothèse être considérés comme responsables de la forme androïde de l'obésité et de l'évolution vers le diabète.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Le dosage radio-immunologique de l'insuline plasmatique a été effectué au cours de 250 épreuves de stimulation pancréatique par le glucose en administration orale ou veineuse rapide ou par la tolbutamide. Des résultats obtenus et des faits recueillis dans la littérature, plusieurs notions peuvent être dégagées.

Le diabète peut être en relation avec une sécrétion d'insuline basse et une incapacité plus ou moins totale du pancréas à répondre aux stimulations. Dans d'autres cas, il s'accompagne d'un hyperinsulinisme qui, associé à l'hyperglycémie, est le témoin d'une inefficacité de l'insuline. Il n'existe ici qu'une insuffisance relative du pancréas ; celui-ci, malgré un hyperfonctionnement ne peut empêcher l'hyperglycémie. Mais, bien que sécrétant davantage, le pancréas répond avec une certaine paresse aux stimulations. La valeur maximale de l'insulinémie, après injection de tolbutamide, se situe à la 5e ou à la 15e minute, et non à la 2e comme chez les sujets non diabétiques.

Les différentes formes cliniques de diabète humain s'accordent à ce schéma et, si le diabète maigre s'accompagne presque toujours d'une faillite pancréatique, le diabète gras est constamment associé à un hyperinsulinisme. Ce dernier s'exagère avec l'importance de la diminution de la tolérance aux glucides. Il témoigne de capacités pancréatiques normales ou supra-normales et permet de comprendre l'amélioration ou la guérison du diabète obtenues par la réduction pondérale qui s'accompagne d'une plus grande efficacité de l'insuline. Lorsque la glycémie à jeun dépasse en moyenne 1,30 g/l et la flèche d'hyperglycémie provoquée orale, 3 g/l, l'hyperinsulinisme est beaucoup moins important. Cette défaillance pancréatique secondaire et modérée est vraisemblablement la cause de l'amaigrissement tardif souvent rencontré dans l'évolution du diabète gras.

Dans les formes étiologiques particulières de diabète, les notions encore fragmentaires n'autorisent pas de conclusions certaines si ce n'est pour l'acromégalie où la résistance à l'insuline est directement en rapport avec l'évolutivité du syndrome.

Si l'inefficacité de l'insuline est, par l'hyperinsulinisme qu'elle entraîne, un des facteurs principaux de l'apparition du diabète, elle ne représente cependant pas l'anomalie héréditairement transmise chez les « prédiabétiques génétiques ». Cette dernière serait plutôt une fragilité pancréatique excessive et, peut-être, un retard de sécrétion et d'action de l'insuline, comme le suggère l'étude des hypoglycémies prédiabétiques fréquentes chez les sujets génétiquement prédisposés. Ceci n'exclut d'ailleurs pas qu'il existe une prédisposition constitutionnelle à l'hyperinsulinisme.

L'obésité sans diminution de la tolérance aux glucides s'accompagne 30 à 40 fois sur cent d'un hyperinsulinisme franc qui a été trouvé chez les sujets jeunes réversible par l'amaigrissement mais non proportionnel à l'excès de poids. Il est probable que le diabète gras, à sécrétion élevée d'insuline, surviendra chez les obèses hyperinsulinémiques, l'hyperinsulinisme pouvant alors être considéré comme la première manifestation du diabète.

Il devient du plus haut intérêt de rechercher chez quels sujets existe cet hyperinsulinisme. Il est plus fréquent chez les obèses non diabétiques jeunes. Nous l'avons trouvé non influencé par la prédisposition génétique au diabète et, parmi 29 femmes obèses, il a été noté très nettement en rapport avec le type morphologique androïde de l'obésité.

Par ailleurs, les fonctions corticosurrénales des obèses ont été appréciées sur l'excrétion urinaire journalière de 17 OHCS et l'existence ou l'absence de vergetures rosées. Une corrélation très nette a été trouvée chez les obèses, hommes ou femmes, normaux ou diabétiques latents, entre l'hypercortisolisme tant clinique que biologique et l'hyperinsulinisme à l'hyperglycémie provoquée orale, ou la résistance à l'insuline lors du test à la tolbutamide.

Si ces obèses sont, par le biais de l'hyperinsulinisme et du surmenage pancréatique qui en résulte, prédisposés au diabète, il n'en reste pas moins que les relations causales et chronologiques entre obésité, hypercortisolisme

et hyperinsulinisme nous échappent toujours. L'hyperinsulinisme peut être antérieur à l'obésité, la déclencher, être aggravé par elle et principalement par l'hypercorticisme d'entraînement ou, au contraire, seulement réactionnel à l'obésité, et à certaines formes d'obésité, androïdes, hypercortisoliques, dont on sait cliniquement qu'elles se compliquent fréquemment de diabète.

Lu et approuvé,
Le Président du Jury
J. Olmer

Vu et approuvé,
Le Doyen,
G. Morin

Vu et permis d'imprimer
Le *Sept.* 1966
Le Recteur,
C. Franck

BIBLIOGRAPHIE

1. - Ackermann (I.P.), Fajans (S.S.), Conn (J.W.). — Development of Diabetes mellitus in patients with non diabetic glycosuria. — *Clin. Res.* (1958), *6*, 251.

2. - Alp (H.), Recant (L.). — Effect of the insulin inhibitory albumin fraction from normal and diabetic subjects on adipose tissue. — *Metabolism 13*, 609-619.

3. - Antoniades (H.N.), Bougas (J.A.), Camerini Davalos (R.), Pyle (H.M.), Mazurkie (S.J.), Lozano-Castaneda (O.) et Marble (A.). — Insulin regulatory mechanisms and diabetes mellitus. Effect of tolbutamide on the insulin regulatory mechanism. — *New. Engl. Journ. of Med.* (1963), *269*, 386-390.

4. - Antoniades (H.N.), Gundersen (K.), Biegelman (P.M.), Pyle (H.M.), Bougas (J.A.). — Studies on the state, transport and regulation of insulin in human blood. — *Diabetes* (1962), *11*, 261-270.

5. - Arnould (Y.), Bellens (R.), Franckson (J.R.M.), Conard (V.). — Insulin response and glucose C^{14} disappearance rate during the glucose tolerance test in the unanesthetized dog. — *Metabolism* (1963), *12*, 1122-1131.

5 *a*. - Arquila (E.R.). — Immunological studies of insulin. — *Ciba Found Coll. Endoc. Wolstenholme Cameron* (1962), *14*, 146-181.

6. - Ashmore (J.). — The effects of glucocorticoïds on insulin action. — *Diabetes* (1964), *13*, 349-354.

7. - Baird (C.W.) Bornstein (J.). — Assay of insulin-like activity in the plasma of normal and diabetic human subjects. — *Journ. of Endocr.* (1959), *19*, 74-80.

8. - Balasse (E.), Thys (O.), Conard (V.). — Mise en évidence d'une résistance à l'insuline dans le diabète humain par la mesure des effets de cette hormone sur la glycémie et la concentration plasmatique des acides gras libres. — *Rev. Franç. Etud. Clin. Biol.* (1962), *9*, 324-325.

9. - Bastenie (P.). — Cortico-surrénale et diabète humain. — Masson, édit., Paris (1956) - 506 p. - 1 vol

10. - Bastenie (P.A.), Franckson (J.R.M.), Conard (V.), Verbiest (M.). — Action de la cortisone sur le coefficient d'assimilation glucidique. — *Acta Clin. Belg.*, 1953 (8), 192.

11. - Beck (P.), Koumans (J.H.T.), Winterling (C.A.), Stein (M.F.), Daughaday (W.H.), Kipnis (D.). — Studies of insulin and growth hormone secretion in human obesity. — *Journ. of Lab. Clin. Med.* (1964), *64*, 654-667.

12. - Beigelman (P.M.), Tranquada (R.E.). — Serum insulin like activity in untreated diabetics. — *Diabetes* (1962), *11*, 179-182.

13. - Berger (S.), Vongaraya (N.). — Insulin response to injested protein in diabetes. — *Diabetes* (1966), *15*, 303-306.

14. - Berkowitz (D.). — Metabolic changes associated with obesity before and after weight reduction. — *Journ. Amer. Med. Assoc.* (1964), *187*, 399-403.

15. - Bermond (P.), Felber (P.), Moody (A.J.), Drospy (G.), Bochet (J.). — L'insulinémie, son évolution selon les variations de la contrainte pancréatique. — *Le Diabète* (1966), *14*, 5-11.

16. - Berson (S.A.), Yalow (R.S.), Bauman (A.), Rothschild (M.A.), Neverly (K.). — Insulin I^{131} metabolism in human subjects : demonstration of insulin binding globulin in the insulin treated subjects. — *Journ. of Clin. Invest.* (1956), *35*, 170-190.

17. - Berson (S.A.), Yalow (R.S.). — Bound insulin : fact, fancy, or phantasy. — 2nd Int. Congress of Endocr. London, August, 1964. Excerpta Medica Int. Congress, Series n° 83 - 332-337.

18. - Berson (S.A.), Yalow (R.S.). — Immuno assay of plasma insulin. — In : *Ciba Found Coll. Endoc.* London, G.E.W. Wolsten-Holme and M.P. Cameron, édit. (1962), *14*, 182-201.

19. - Berson (S.A.), Yalow (R.S.). — Some current controversies in diabetes research. — *Diabetes* (1965), *14*, 549-572.

20. - Berthaux (P.), Wargon (H.). — Variation de l'activité insulinique du sérum avec l'âge. — *Rev. Franç. Géront.* (1964), *10*, 377-380.

21. - Bœuf (G.). — Contribution à l'étude du dosage radio-immunologique de l'insuline plasmatique. — Thèse Médecine, Marseille (1966), sous presse.

22. - Bolinger (R.E.), Brown (R.W.), Lukert (B.P.), Monroe (M.L.). — Insulin like activity in urine of normal and obeses subjects. — *Metabolism* (1965), *14*, 568-577.

23. - Bornstein (J.). — A technique for the assay of small quantities of insulin using alloxan diabetic hypophysectomised adrenalectomised rats. — *Aust. Journ. Exp. Biol. Med. Sci.* (1950), *28*, 93.

24. - Bornstein (J.), Lawrence (R.D.). — Plasma insulin in human diabetes mellitus. — *Brit. Med. Journ.* (1951), *2*, 1541-1544.

25. - Boudin (G.), De Gennes (J.L.), Pepin (B.), Barraine (R.), Saltiel (H.). — Diabète lipoatrophique avec manifestations neurologiques. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris* (1963), *114*, 895-918.

26. - Boyns (D.R.), Jarrett (R.J.), Keen (H.). — Intestinal hormones and plasma insulin. — *Lancet* (1966), *1*, 409-410.

27. - Butterfield (J.W.), Arab (M.M.), Buckle (A.L.), Chlouverakis (C.), Manley (T.), Mahlen (R.F.), Wichelow (M.J.). — The mechanism of action of tolbutamide. Observation on the effects of sulfonyureas on peripheral metabolism in men. — *Diabetes* (1962), *11*, sup., 43-49.

28. - Camerini-Davalos (R.A.). — Biochemical and histological aspects of pre-diabetes in : Nature and treatment of diabetes. — Leibel and Wrenshall, édit. - Excerpta Med. Found. New York (1965) - 657-668.

29. - Campana (B.). — Contribution à l'étude des acides gras non estérifiés plasmatiques. Essai d'application pratique. — Thèse Médecine, Marseille (1966), 1 vol.

30. - Campbell (J.), Rastosi (K.S.). — Growth hormone induced diabetes and high levels of serum insulin in dogs. — *Diabetes* (1966), *15*, 30-43.

31. - Cassano (C.), Scavo (D.), Jacobelli (A.). — Etude physiopathologique de la fonction corticosurrénale dans l'obésité. Le comportement des corticoïdes glyco-actifs et minéralo-actifs. — *Ann. Endoc. Paris* (1966), *27*, 211-227.

32. - Cerasi (E.), Luft (R.). — Plasma insulin response to sustained hyperglycemia induced by glucose infusion in human subjects. — *Lancet* (1963), *2*, 1359-1361.

33. - Cerasi (E.), Luft (R.). — Insulin response to glucose loading in acromegaly. — *Lancet* (1964), *2*, 769-771.

34. - Cerasi (E.), Luft (R.). — Plasma insulin response to sustained hyperglycemia. — V[e] Congress of the Int. Diabetes Federation. Toronto (1964). Excerpta Medica, edit. Int. Congress series *74*. Abstracts n° 242

35. - Chao (P.Y.), Karam (J.H.), Grodsky (G.M.). — Insulin I^{131} binding in serum from normal and diabetic subjects by ultra centrification and ge. filtration. — *Diabetes* (1965), *14*, 27-32.

36. - Christophe (J.), Dagenais (Y.), Mayer (J.). — Increased circulating insulin-like activity in obese hyperglycemic mice. — *Nature* (1959), *184*, 61-62.

37. - Christophe (J.). — Biochimie des obésités expérimentales. — In « L'Obésité ». Expansion, édit., Paris (1963) - 23-76.

38 - Cochrane (W.A.), Payne (W.W.), Simpkiss (M.J.), Woolf (L.I.). — Familial hypoglycemia precipitated by amino-acids. — *Journ. of Clin. Invest.* (1956), *35*, 411-422.

39. - Cohn (C.), Berger (S.), Rachmeler (B.), Norton (M.), Bell (L.), Allweiss (D.). — Plasma insulin response to the size and frequency of normal meals. — 25th Ann. Meet. of Amer. Diab. Assoc. (June 1965), abstract in *Diabetes* (1965), *14*, 453.

40. - Colwell (A.R.), Metz (R.). — Secretion of an insulin like substance into the pancreatic vein. A result of tolbutamide administration. — *Diabetes* (1962), *11*, 504-508.

41. - Conard (V.), Franckson (J.R.), Bastenie (P.A.), Kestens (J.), Kovacs (C.). — Etude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineux chez l'homme normal et détermination d'un coefficient d'assimilation glucidique. — *Arch. Internat. Pharmacodyn.* (1953), *93*, *94*, 277-292.

42. - Copinschi (G.), Cornil (A.), Leclerq (R.), Franckson (J.R.M.). — Etude de la sécrétion surrénale chez les sujets obèses ; note préliminaire. — *Ann. Endocr. Paris* (1965), *26*, 170-173.

43. - Crockford (P.M.), Harbeck (R.J.), Williams (R.H.). — Influence of age on intravenous glucose tolerance and serum immunoreactive insulin. — *Lancet* (1966), *1*, 465-467.

44. - Czyzyk (A.), Kasperska (T.). — L'épreuve au tolbutamide intraveineux chez les sujets normaux. — *Le Diabète* (1965), *5*, 183-195.

45. - Davidson (P.C.). — Insulin secretion and glucagon. — *Lancet* (1965), 2, 954.

46. - De Gennes (J.L.), Wolf (L.M.), Laudat (P.), Decourt (J.). — Etude de la réponse au jeûne des A.G.L. du sérum dans les obésités. — *Ann. Ann. Endocr. Paris* (1964), *25*, 21-32.

47. - De Gennes (J.-L.), Saltiel (M.). — Les maigreurs lipodystrophiques et le diabète lipoatrophique. In « Les Maigreurs ». Pb. actuels Endocr. Nutr. Expansion, édit., Paris (1965), *9*, 199-232.

48. - De Moor (P.), Steeno (O.), Hendrix (A.). — Clinical features observed in patients with an unexplained low cortisol-binding capacity. — *Acta Endocr.* (1965), *48*, 272-282.

49. - Derot (M.), Tchobroutsky (G.). — Les hypoglycémies spontanées au cours des états diabétiques confirmés ou potentiels. — Journ. Ann. Diab. Hôtel-Dieu. Flammarion, édit., Paris (1963), *4*, 197-203.

50. - Derot (M.), Dousset (A.). — L'exploration fonctionnelle de la glycorégulation. — *Vie Médicale* (1963), *44*, 21-40.

51. - Derot (M.), Rosselin (G.), Assan (R.), Freychet (P.), Drouet (J.), Tchobroutsky (G.). — Dosage radio-immunologique des hormones protéiques plasmatiques. — Actualités Médicales de l'Hôpital Broussais. 1 vol. Expansion, édit., Paris (1965) - 195, 216.

52. - Derot (M.), Rathery (M.). — Du diabète rénal au diabète sucré. — Journées ann. Diab. Hôtel-Dieu. Flammarion, édit., Paris (1966), 7, 75-89.

53. - Derot (M.), Rosselin (G.), Assan (R.), Tchobroutsky (G.). — Taux plasmatique de l'insuline et de l'hormone de croissance (HGH) dans deux cas de diabète lipoatrophique. — II[e] Réunion ann. Assoc. Eur. étude Diab. Aarhus (1966), résumé, n° 50.

54. - Deuil (R.), Laurent (C.), Magdelaine (M.). — Le risque diabétique. Défense et illustration. — *Presse Médicale* (1963), *17*, 2563-2566.

55. - Deuil (R.), Davy (J.), Deloux (G.), Duval (J.). — Variations du taux des acides gras libres du plasma au cours de trois épreuves dynamiques chez les sujets normaux et dans divers types de diabète sucré. — *Pathologie et Biologie* (1965), *13*, 1129-1139.

56. - Documenta Geigy. — Tables scientifiques. Geigy, édit. (1963), 6[e] édit.

57. - Dole (V.P.). — A relation between non esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. — *Journ. of Clin. Invest.* (1956), *35*, 150-154.

58. - Dube (A.H.). — Late post prandial hypoglycemia occuring in a man with established diabetes mellitus. — *New Engl. Journ. Med.* (1962), *267*, 438-440.

59. - Dunkelman (S.S.), Fairhurst (B.), Plager (J.), Waterhouse (C.). — Cortisol metabolism in obesity. — *Journ. of Clin. Endocr.* (1964), *24*, 832-841.

60. - Elliot (R.B.), O'Brien (D.), Roy (C.C.). — An abnormal insulin in juvenile diabetes mellitus. — *Diabetes* (1965), *14*, 780-787.

61. - Elrick (H.), Stimmler (L.), Hlad (C.J.), Aray (Y.). — Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. — *Journ. of Clin. Endocr.* (1964), *24*, 1076-1082.

62. - Ensinck (J.W.), Malher (R.J.), Vallance-Owen (J.). — Antagonism of insulin action on muscle by the albumin bound B. chain of insulin. — *Biochem. Journ.* (1965), *94*, 150-159.

63. - Fajans (S.S.), Conn (J.W.). — The approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortisone. — *Diabetes* (1954), *3*, 296-304.

64. - Fajans (S.S.), Conn (J.W.). — Prediabetes, subclinical diabetes and latent clinical diabetes. Interpretation, diagnosis and treatment. — In : Nature and treatement of Diabetes. Leibel and Wrenshall, édit. Excerpta Med. Found. New York (1965), 641-656.

65. - Felber (J.P.), Vannotti (A.). — Effet du taux des acides gras libres (N.E.F.A.) plasmatiques sur la glycémie et l'insulinémie. — *Helv. Physiol. Acta* (1964), *22*, 13-15.

66. - Floyd (J.C.), Fajans (S.S.), Knopf (R.F.), Conn (J.W.). — Evidence that insulin release is the mechanism for experimentally induced leucine hypoglycemia in man. — *Journ. of Clin. Invest.* (1963), *42*, 1714-1719.

67. - Floyd (J.C.), Faians (S.S.), Knopf (R.F.), Conn (J.W.). — Plasma insulin in organic hyperinsulinism. Comparative effects of tolbutamide, leucine and glucose. — *Journ. of Clin. Endocr.* (1964), *24*, 747-760.

68. - Franckson (J.R.), Ooms (M.A.), Bellens (R.), Conard (V.), Bastenie (P.A.). — Physiologic significance of the intravenous glucose tolerance test. — *Metabolism* (1962), *11*, 482-500.

69. - Froesh (E.R.), Burgi (H.), Muller (W.A.), Labhart (A.). — Activité insulinique supprimable et non supprimable dans le sérum. Nature et signification physiologique. — Journ. ann. Diab. Hôtel-Dieu. Flammarion, édit., Paris (1964), *5*, 119-123.

70. - Fumagalli (C.), Sodi (A.B.). — Osservazioni sull'insulinemia dell'anziano. — *Giorn. Geront.* (1962), *10*, 47 - in *Excerpta Med.* (1962), XX, *5*, 343.

71. - Genuth (S.), Lebovitz (H.E.). — Stimulation of insulin release by corticotrophin. — *Endocr.* (1965), *76*, 1093-1099.

72. - Gepts (W.), Christophe (J.), Mayer (J.). — Pancreatic islets in mice with the obese hyperglycemic syndrome. Lack of effect of Carbutamide. — *Diabetes* (1960), *9*, 63-69.

73. - Gepts (W.). — Etude histologique quantitative des îlots de Langérhans chez des rats rendus obsèses par lésions hypothalamiques. — *Ann. Endocr. Paris* (1963), *24*, 140-144.

74. - Glennon (J.A.), Brech (W.J.), Gordon (E.S.). — Evaluation of a epinephrin test in obesity. — *Metabolism* (1965), *14*, 1240-1242.

75. - Goldberg (V.), Denoukes (R.), Janches (M.), Debeljuck (L.), Depaoli (J.), Segal (L.), Delabalze (F.A.). — Augmentation des gluco-corticoïdes et androgènes urinaires chez les patients atteints d'obésité simple. Considérations étiopathogéniques. — *Ann. Endocr.*, Paris (1965), *26*, 119-128.

76. - Goldrick (R.B.), Hirsh (J.). — Effect of caloric restriction and refeeding on lipogenesis and the uptake and release of FFA in obese and non obese individuals. — *Journ. of Clin. Invest.* (1964), *43*, 1793-1804.

77. - Grodsky (G.M.), Forsham (P.H.). — An immunochemical assay of total extractable insulin in man. — *Journ. of Clin. Invest.* (1960), *39*, 1070-1079.

78. - Grodsky (G.M.), Karam (J.H.), Pavlatos (F.C.), Forsham (P.H.). — Reduction by phenformin of excessive insulin levels after glucose loading in obese and diabetic subjects. — *Metabolism* (1963), *12*, 278-286.

79. - Grodsky (G.M.), Karam (J.H.), Pavlatos (F.C.), Forham (P.H.). — Serum insulin response to glucose in prediabetic subjects. — *Lancet* (1965), *1*, 290-291.

80. - Hales (C.N.), Randle (P.J.). — Immuno assay of insulin with insulin antibody precipitate. — *Biochem. Journ.* (1963), *88*, 137-146.

81. - Hales (C.N.), Randle (P.J.). — Effect of low-carbohydrate diet and diabetes mellitus on plasma concentrations of glucose, non esterified fatty acids and insulin during oral glucose tolerance tests. — *Lancet* (1963), *1*, 790-794.

82. - Hales (C.N.), Kennedy (G.C.). — Plasma glucose, non esterified fatty acid, and insulin concentration in hypothalamic-hyperphagic rats. — *Biochem. Journ* (1964), *90*, 620-623.

83. - Hales (C.N.). — Plasma insulin in diabetes. — Ciba Found. Coll. Endocr. Cameron and O'Connor, édit. (1964), *15*, 140-148.

84. - Hales (C.N.), Walker (J.B.), Garland (P.B.), Randle (P.J.). — Fasting plasma concentrations of insulin, non esterified fatty acids, glycerol and glucose in the early detection of diabetes mellitus. — *Lancet* (1965), *1*, 65-67.

85. - Hales (C.N.), Stein (J.), Stowerts (J.M.). — Abnormal control of the metabolism of non esterified fatty acids in obseity. — In : *Rein et Foie. Maladie de la nutrition* (1966), *9*, 387-401.

86. - Hamwi (G.J.), Kruger (F.A.), Eymontt (M.J.), Scarpelli (D.J.), Gwinup (G.), Byron (R.). — Lipoatrophic diabetes. — *Diabetes* (1966), *15*, 262-268.

87. - Hausberger (F.X.), Broadhead (C.L.), Hausberger (B.C.). — Obesity and diabetes mellitus in a rat with hypothalamic lesions. — *Acta Endocr.* (1964), *45*, 600-604.

88. - Hellerstrom (C.), Hellman (B.), Larson (S.). — Some aspects of the structure and histochemistry of the adrenals of obese hyperglycemic mice. — *Acta path. microbiol. Scand.* (1962), *54*, 365-372.

89. - Hellerstrom (C.), Hellman (B.). — Quantitative studies on isolated pancteatic islets of mammals. - I. Peptidase activity in normal and obese hyperglycemic mice. — *Acta Endocr.* (1963), *42*, 615-624.

90. - Hellman (B.), Brolin (S.), Hellerstrom (C.), Hellman (K.). — The distribution pattern of the pancreatic islet volume in normal and hyperglycemic mice. — *Acta Endocr.* (1961), *36*, 609-616.

91. - Jacobson (G.), Seltzer (C.C.), Bondy (P.K.), Mayer (J.). — Importance of body characteristics in the excretion of 17 ketosteroids and 17 ketogenic steroids in obesity. — *New Engl. Journ. of Med.* (1964), *271*, 651-656.

92. - Jeanrenaud (B.), Renold (A.E.). — Studies on rat adipose tissue *in vitro*. 7. Effects of adrenal cortical hormones. — *Journ. of Biol. Chem.* (1960), *235*, 2217-2223.

93. - Jervell (J.), Bajaj (J.S.), Vallance-Owen (J.). — Insulin antagonistic effect of B. chain albumin after intraperitoneal injection. — II[e] Réunion Assoc. Eur. Diab. Aarhus (1966), résumé, n° 87.

94. - Jessup (D.G.), Wiberg (G.S.). — Insulin bio assay glycogen deposition in a single rat diaphragm. — *Diabetes* (1961), *10*, 201-206.

95. - Joslin (E.P.), Root (M.F.), White (P.), Marble (A.). — Treatment of diabetes mellitus. — 10[e] édition. Lea and Febiger, édit, Philadelphia (1959). - 1 vol. - 798 p.

96. - Kaldor (A.), Pogatsa (G.). — The effect of sulfonylureas on hepatic glucose release. — *Diabetes* (1962), *11*, suppl., 16-18.

97. - Karam (J.H.), Grodsky (G.M.), Forsham (P.H.). — Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immuno-chemical assay. — *Diabetes* (1963), *12*, 197-204.

98. - Karam (J.H.), Grodsky (G.M.), Pavlatos (F.C.), Forsham (P.H.) — Critical factors in excessive serum insulin response to glucose. Obesity in maturity-onset diabetes and growth hormone in acromegaly. — *Lancet* (1965), *1*, 286-289.

99. - Karam (J.H.), Grodsky (G.M.), Forsham (P.H.). — The relationship of obesity and growth hormone to serum insulin levels. — *Annals of N. Y. Acad. Sci.* (1965), *131*, 374-387.

100. - Katsuki (S.), Hirata (Y.), Horino (M.), Ito (D.), Ishimoto (M.), Makino (M.), Hososako (A.). — Obesity and hyperglycemia induced in mice by gold thio glucose. — *Diabetes* (1962), *11*, 209-215.

101 - Keller (P.), Bank (S.), Jackson (W.P.), Marks (I.N.), O'Reilly (I.G.). — Plasma insulin levels in pancreatic diabetes. — *Lancet* (1965), *2*, 1211-1213.

102. - Kennedy (J.-C.), Parker (R.A.). — The islets of Langerhans in rat with hypothalamic obesity. — *Lancet* (1963), *2*, 981-982.

103. - Kipnis (D.M.), Stein (M.F.). — Insulin antagonism, fundamental considerations. — Ciba Found Coll. Endocr. Cameron (M.P.), O'Connor (M.) (1964), *15*, 156-184.

104. - Kipnis (D.M.). — Growth hormone and insulin antagonism. In : Nature and Treatment of Diabetes. — Leibel and Wrenshall, édit. *Excerpta Med. Found.* (1965), 258-273.

105. - Klein (R.F.), Troyer (W.G.), Back (K.w.), Hood (T.C.), Bogonoff (M.D.). — Experimental stress and fat mobilization in lean and obese subjects. — *Metabolism* (1965), *14*, 17-25.

106. - KLINK (D.), ESTRICH (D.). — Plasma insulin concentration in Cushing's syndrome and thyrotoxicosis. — *Clin. Res.* (1964), *12*, 354.

107. - KODEJSKO (E.), TATON (J.). — Assesment of functional capacity of adrenal cortex in diabetes with lipoplethory. — IV[e] Congrès Féd. Intern. Diabète, Genève. - Demole, édit., Genève (1961), 93.

108. - KONISHI (F.). — The relationship of urinary 17 OH corticosteroïds to creatinine in obesity. — *Metabolism* (1964), *13*, 847-851.

109. - KUSUYA (T.), SAMOLS (E.). — The plasma insulin « inhibitor » and immunoprecipitation assay. — *Metabolism* (1964), *13*, 493-495.

110. - LAMBERT (A.), HOET (J.J.), EKKA (E.), HERTOGH (R. de). — The influence of circadian rythm and glucose intake on insulin concentration. — I[re] Réunion annuelle Ass. Europ. Etude Diabète (mai 1965). Résumé in : *Diabetologia* (1965), *1*, 147.

111. - LANGS (H.), POZEFSKY (T.), COLKER (J.), ANDRES (R.). — Effect of age on sensitivity to insulin. — 17th Ann. Meet. Gerontological Soc. Minneapolis (oct. 1964) - in *Excerpta Medica* (1965), XX, *8*, 132-133.

112. - LAWRENCE (H.L.), MERLYN (C.M.), CONN (J.W.). — Lipotrophic diabetes. Isolation from urine of a potent adipo-kinetic substance. — *Journ. of Lab. Clin. Med.* (1960), *56*, 924-925.

113. - LEFEBVRE (P.), LUYCKS (A.). — Glucagon stimulated insulin release. — *Lancet* (1966), *1*, 1040.

114. - LLOYD (J.K.). — Diabetes mellitus presenting as spontaneous hypoglycemia in child-hood. — *Proc. Roy. Soc. Med.* (1964), *57*, 1061-1064.

115. - LOUBATIERES (A.). — L'utilisation de certaines substances sulfamidées dans le traitement du diabète sucré expérimental. — *Presse Méd.* (1955), *63*, 1701-1703.

116. - LOUIS (L.H.), CONN (J.W.), MINICK (M.C.). — Lipoatrophic diabetes. Isolation and characterization of an insulin antagonist from urine. — *Metabolism* (1963), *12*, 867-886.

117. - LOVE (T.A.), SUSSMAN (K.E.), TIMMER (R.F.). — The effect of adrenocorticotrophic hormone on plasma insulin and blood glucose in the adrenalectomized rat. — *Metabolism* (1965), *14*, 632-638.

118. - LUFT (R.), CERASI (E.). — Effect of human growth hormone on insulin production in panhypopituitarism. — *Lancet* (1964), *2*, 124-126.

119. - LUYCK (A.), LEFEBVRE (P.). — Comm. Soc. Belg. Endoc., 1966.

120. - MCARTHUR (M.G.), STIMMLER (L.). — Urinary insulin excretion in healthy children and in siblings of childhood onset diabetics. — *Lancet* (1966), *1*, 1237-1238.

121. - MCINTYRE (N.), HOLDSWORTH (C.D.), TURNER (S.D.). — Intestinal factors in the control of insulin secretion. — *Journ. of Clin. Endocr.* (1965), *25*, 1317-1324.

122. - MADISON (L.L.), COMBES (B.), UNGER (R.H.), KAPLAN (N.). — The relationship between the mechanism of action of the sulfonylureas and the secretion of insulin into the portal circulation. — *Am. New York Acad. Sci.* (1959), *74*, 548-556.

123. - MANCHESTER (K.L.), RANDLE (P.J.), YOUNG (F.C.). — An insulin assay based on incorporation of labelled glycine in the protein of isolated rat diaphragm. — *Journ. Endocr.* (1960), *19*, 259.

124. - MARSHALL (N.B.), ANDRUS (S.B.), MAYER (J.). — Organ weights in three form of experimental obesity in the mouse. — *Amer. Journ. of Physiol.* (1957), *189*, 343-346.

125. - MAUTALEN (C.), SMITH (R.W.). — Lipolytic effects of human growth hormone in resistant obesity. — *Journ. of Clin. Endocr.* (1965), *25*, 495-498.

126. - Meade (R.C.), Stiglitz (R.A.), Kleist (T.J.). — The state of pancreatic and serum insulin ; results of immuno assay. — *Diabetes* (1965), *14*, 387-391.

127. - Melani (F.), Marigo (S.), Ricotti (V.). — Confronto dell'attività insulinica serica in condizioni basale e dopo stimoli funzionali di soggetti giovanni e senili. — *Arc. Ricambio* (1962), *26*, 327 - in *Excerpta Med.* (1964), *XX*, 7-10.

128. - Melani (F.), Lawecki (J.), Bartelt (K.M.), Pfeiffer (E.F.). — Insulinspiegel bei Stoffwechselgesunden, fettsuchtigen und diabetikern nach intrevenoser Gabe von glukose, tolbutamid und glukagon. — II[e] Réunion Assoc. Eur. Etude Diabète. Aarhus (1966), résumé, n° 115.

129. - Merimee (T.J.), Lillicrap (D.A.), Rabinowitz (D.). — Effect of arginine on serum levels of human growth hormone. — *Lancet* (1965), *2*, 668-670.

130. - Merimee (T.J.), Burgess (J.A.), Rabinowitz (D.). — Arginine infusion in maturity-onset diabetes mellitus. — *Lancet* (1966), *1*, 1300-1301.

131. - Migeon (C.J.), Green (O.C.), Eckert (P.J.). — Study of adrenocortical function in obesity. — *Metabolism* (1963), *12*, 718-739.

132. - Mirsky (A.). — The metabolism of insulin. — *Diabetes* (1964), *13*, 225-229.

133. - Mlynarick (P.), Gillies (R.R.), Murphy (B.), Pattee (C.J.). — Cortisol production rates in obesity. — *Journ. of Clin. Endocr.* (1962), *22*, 587-591.

134. - Morse (W.I.), Mahabir (R.). — Changes in glucose tolerance and plasma F.F.A. after fasting in obesity. — *Diabetes* (1964), *13*, 286-290.

135. - Mortimer (E.), Tietze (F.). — Studies on the mechanism of capture and degradation of insulin I^{131} by the cyclically perfused rat liver. — *Ann. New York Acad. Sci.* (1959), *74*, 329-337.

136. - Muller-Rucholtz (W.), Ditschuneit (H.), Dettwyler (W.), Böhm (W.), Friedrich (H.), Ohebschalon (E.), Petzoldt (R.), Sartory (A.), Pfeiffer (E.F.). — Direct measurements of insulin secretion in dogs following various types of insulin stimulation. — *Acta Endocr.* (1962), *67*, suppl., 171.

137. - Newill (V.A.). — Diabetes mellitus. - III. Epidemiology. — Danosky, édit., New York (1964), 11-13.

138. - Nikkila (E.A.), Miettinen (T.A.), Vesenne (M.R.), Pelkonen (R.). — Plasma insulin in coronary heart disease. Response to oral and intravenous glucose and tolbutamide. — *Lancet* (1965), *2*, 508-511.

139. - Nydick (M.), Samols (E.), Kusuya (T.), Williams (R.H.). — A difficult diagnostic problem in spontaneous hypoglycemia. Reactive hypoglycemia in mild diabetes mellitus. — *Ann. Int. Med.* (1964), *61*, 1122-1127.

140. - Ogilvie (R.F.). — The islands of Langerhans in 19 cases of obesity. — *Journ. of Path. Bact.* (1933), *37*, 473-481.

141. - Opie (L.H.), Walfish (P.G.). — Plasma free fatty acid concentration in obesity. — *New Engl. Journ. of Med.* (1963), *268*, 757-760.

142. - Orsini (J.). — A paraître.

143. - Pavel (L.), Pieptea (R.), Covanov (D.). — Les relations entre le diabète rénal et le diabète sucré. — *Presse Méd.* (1963), *71*, 657-658.

144. - Pellegrini (G.). — Exploration de la fonction insulaire du pancréas au cours des obésités primitives. — Journ. ann. Hôtel-Dieu, Paris. Flammarion, édit. (1962), *3*, 93-100.

145. - Pfeiffer (E.F.), Ditschuneit (H.), Ziegler (R.). — Uber die Bestimmung von insulin im Blute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit hilfe markierter Glucose (IV). — *Kline Wrschr.* (1961), *39*, 415-426.

146. - Pfeiffer (E.F.). — Signification biologique du transport et des liaisons de l'insuline endogène et exogène. — Journ. ann. Hôtel-Dieu, Paris. Flammarion, édit. (1964), *5*, 87-108.

147. - Pfeiffer (E.F.). — Recognized diabetogenic hormones and diabetes in men. In : Nature and treatement of diabetes mellitus. — Liebel and Wrenshall, édit., Excerpta Med. Found., New York (1965), 368-386.

148. - Poisnick (J.), Di Raimondo (V.). — Adrenocortical function in obese women. — *Journ. of Clin. Endocr.* (1956), *16*, 957-958.

149. - Pomeranze (J.). — Subthreshold diabetes. — *Ann. Int. Med.* (1959), *51*, 219-226.

150. - Polosa (P.), Motta (L.), Turrisi (E.). — Valori e limita della determinazione della insulinemia nel soggetto normale e nel diabetico. — *Acta Diab. Latina* (1964), *1*, 115-143.

151. - Power (L.), Lucas (C.), Conn (J.W.). — A globulin system from human serum that augments the activity of cristallin insulin on the epididymal fat pad deficiency in diabetes mellitus. — *Metabolim* (1965), *14*, 104-109.

152. - Power (L.), Lucas (S.), Conn (J.W.). — Release of insulin-like activity from serum of normal subjects and diabetics patients. — *Metabolism* (1965), *14*, 110-114.

153. - Prezio (J.A.), Carreon (G.), Clerkin (E.), Meloni (C.R.), Kyle (L.H.), Canary (J.J.). — Influence of body composition on adrenal function in obesity. — *Journ. of Clin. Endocr.* (1964), *24*, 481-486.

154. - Rabinowitz (D.), Zierler (K.L.). — Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arteriel insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adaptative hyperinsulinism. — *Journ. of Clin. Invest.* (1962), *41*, 2173-2181.

155. - Randle (P.J.). — Plasma insulin activity in acromegaly assayed by rat-diaphragms method. — *Lancet* (1954), *1*, 441-444.

156. - Randle (P.J.), Garland (P.B.), Hales (C.N.), Nexholme (E.A.). — The glucose-fatty acid cycle. — *Lancet* (1963), *1*, 785-789.

157. - Rathery (F.), Froment (P.), Derot (M.), Jammet (M.L.). — Hyperinsulinisme spontané post-diabétique. — *Bull. Acad. Nat. Méd.* (1934), *41*, 1-5, in Derot et Tchobroutsky (49).

158. - Read (C.H.), Eash (S.A.), Najjar (S.). — Experiences with the haemagglutination method of human growth hormone assay. — Ciba Found Coll. Endocr. Wolstenhome and Cameron, edit. (1962), *14*, 45-61.

159. - Reaven (G.). — Insulin-like activity in insulin treated patients with diabetes mellitus. — *Ann. Intern. Med.* (1964), *61*, 680-687.

160. - Renold (A.E.), Martin (D.B.), Dagenais (Y.M.), Steinke (J.), Nickerson (R.J.), Sheps (M.C.). — Measurement of small quantities of insulin-like activity using rat adipose tissue. - I. A proposed procedure. — *Journ. of Clin. Investig.* (1960), *39*, 1487-1498.

161. - Rosselin (G.), Tchobroutsky (G.), Assan (R.), Lellouch (J.), Dolais (J.), Derot (M.). — Etude quantitative d'anticorps humains anti-insuline animale par la méthode radioimmunologique de Berson et Yalow. — *Diabetologia* (1965), *1*, 33-38.

162. - Rosselin (G.), Rathery (M.), Assan (R.), Tchobroutsky (G.). — L'hyperinsulinisme des diabètes modérés et du prédiabète. — *Rein et foie. - Maladie de la nutrition* (1966), *9*, 47-62.

163. - Roth (J.), Glick (S.M.), Yalow (R.S.), Berson (S.A.). — The influence of blood glucose on the plasma concentration of growth hormone. — *Diabetes* (1964), *13*, 355-361.

164. - Roth (D.A.), Meade (R.C.). — Hyperinsulinism-hypoglycemia in the post-gastrectomy patient. — *Diabetes* (1965), *14*, 526-528.

165. - Rudnick (P.A.), Taylor (K.-W.). — Effect of prolonged carbohydrate restriction on serum insulin levels in mild diabetes. — *Brit. Med. Journ.* (1965), *1*, 1225-1228.

166. - Ruedi (B.), Felber (J.P.), Eisold (A.), Vannotti (A.). — Insuline et activité insulino-semblable. — *Journ. Suisse de Méd.* (1963), *29*, 1001-1020.

167. - Rüenauver (R.), Liebermeister (H.), Schilling (W.), Grüneklee (D.), Daweke (H.). — Insulin im blut hei sog. Konjugelen diabetikern (genetish determinierte praediabetiker) unter glukose belastung. — II[e] Réunion Assoc. Eur. Etude Diabète. Aarhus (1966), résumé, n° 145.

168. - Samaan (N.) Russel-Fraser, Dempster (W.J.). — The « typical » and « atypical » forms of serum insulin. — *Diabetes* (1963), *12*, 339-348.

169. - Samaan (N.), Brown (J.), Fraser (R.), Trayner (I.). — Effect of obesity and of starvation on insulin activity. — *Brit. Med. Journ.* (1965), *1*, 1153-1156.

170. - Samaan (N.), Fraser (R.), Brown (J.), Trayner (R.). — Serum insulin-like activity in obese diabetic and non diabetic before and after prolonged fast. — 25th Ann. Meeting of Amer. Diab. Ass. (June 1965), paper n° 13.

171. — Samols (E.), Ryder (J.A.). — Studies on tissue uptake of insulin in man using a differential immunoassay for endogenous and exogenous insulin. — *Journ. of Clin. Invest.* (1961), *40*, 2092-2102.

172. - Samols (E.), Marks (V.). — Insulin assay in insulinomas. — *British Med. Journ.* (1963), *1*, 507-510.

173. - Samols (E.), Bilkus (D.). — A comparison of insulin immunoassay. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (N.Y.) (1964), *115*, 79-84.

174. - Samols (E.), Nydick (M.), Kusuya (T.), Williams (R.H.). — The role of free fatty acids in dietary diabetes. — *Lancet* (1964), *1*, 1253-1254.

175. - Samols (E.), Marks (V.). — Interpretation of intravenous glucose test. — *Lancet* (1965), *1*, 462-463.

176. - Samols (E.), Marri (G.), Marks (V.). — Promotion of insulin secretion by glucagon. — *Lancet* (1965), *2*, 415-416.

177. - Samols (E.). — Immunochemical aspects of insulin. — In : Nature and treatment of diabetes mellitus. Liebel and Wrenshall, édit. Excerpta Med. Found., New York (1965), 227-246.

178. - Schachner (S.H.), Wieland (R.G.), Maynard (D.E.), Kruger (F.A.), Hamwi (G.J.). — Alterations in adrenal cortical functions in fasting obese subjects. — *Metabolism* (1965), *14*, 1051-1058.

179. - Schteingart (C.D.E.), Gregerman (R.I.), Conn (J.W.). — A comparison of the characteristics of increased adrenocortical function in obesity and in Cushing's syndrome. — *Metabolism* (1963), *12*, 484-497.

180. - Schteingart (C.D.), Conn (J.W.). — Characteristics of the increased adrenocortical function in many obese patients. — *Annals of New York Acad. Sci.* (1965), *131*, 1, 388-403.

181. - Schultz (A.L.), Kerlow (A.A.), Ulstrom (R.A.). — Effect of starvation on adrenal cortical function in obese subjects. — *Journ. of Clin. Endocr.* (1964), *24*, 1253-1257.

182. - Schwartz (R.), Schaffer (I.A.), Renold (A.E.). — Generalized lipoatrophy, hepatic cirrhosis, disturbed carbohydrate metabolism, and acelerated growth (lipoatrophic diabetes). – *Amer. Journ. Med.* (1960), *28*, 973-985.

183. - Schwarz (K.), Weinges (K.F.), Eymer (K.P.), Kopetz (K.). — Das Verhalten der insulinahnlichen Aktivitat im Blut bei Patienten mit einem Cushing Syndrom wärhend einer Glukose belastung. — *Verh. dtsch. ger. inn. Med.* (1962), *68*, 289-292.

183 *a* - Seip (M.), Trygstad (O.). — Generalysed lipodystrophy. — *Arch. Dis. Chil.* (1963), *38*, 447-453.

184. - Seltzer (H.S.), Fajans (S.S.), Conn (J.W.). — Spontaneous hypoglycemia as an early manifestation of Diabetes mellitus. — *Diabetes* (1956), *5*, 437-442.

185. - Seringe (Ph.). — Maigreur hypothalamique lésionnelle chez l'enfant. — In « Les Maigreurs ». Pb. actuels Endocr. Nutr. Expansion, édit. (1965), *9*, 189-198.

186. - Simkin (B.), Arce (R.). — Steroïd excretion in obese patients with colored abdominal striae. — *New England Journ. Med.* (1962), *266*, 1031-1035.

187. - Sneyd (J.G.T.). — Pancreatic and serum insulin in the New Zealand strain of obese mice. — *Journ. of Endocr.* (1964), *28*, 163-172.

188. - Soeldner (J.S.), Williams (R.F.), Garcia (M.J.), Gleason (M.E.), Marble (A.). — Evidence for a normal response of serum immunoreactive insulin to an intravenous glucose tolerance test in prediabetic males. — XXVI[e] Ann. Meet. Amer. Diab. Assoc. Chicago (1966), paper n° 20.

189. - Soffer (L.J.), Iannaccone (A.), Gabrilove (J.L.). — Cushing's syndrome. A study of fifty patients. — *Amer. Journ. of Med.* (1961), *30*, 129-146.

190. - Spellacy (W.N.), Goetz (F.C.), Greenberg (B.Z.) Schoeller (K.L.). — Tolbutamide response in normal pregnancy. — *Journ. of Clin. Endocr.* (1965) *25*, 1251-1254.

191. - Stein (M.), Kipnis (D.M.), Daughaday (W.H.). — The effect of human growth hormone on plasma insulin dynamics in man. — *Journ. Lab. Clin. Med.* (1962), *60*, 1022.

192. - Steinke (J.), Soeldner (J.S.), Camerini-Davalos (R.A.), Renold (A.E.). — Studies of serum insulin-like-activity (I.L.A.) in prediabetes and early onset diabetes. — *Diabetes* (1963), *12*, 502-507.

193. - Stimmler (L.), Elliot (R.B.). — Inheritance of a diabetic serum factor inhibiting normal utilization of insulin. — *Lancet* (1964), *1*, 956-957.

194. - Stimmler (L.). — Serum insulinresponse to glucose in prediabetics subjects. — *Lancet* (1965), *1*, 559-560.

195. - Streeten (D.H.), Gerstein (M.M.), Marmor (B.M.), Doisy (R.J.). — Reduced glucose tolerance in elderly human subjects. — *Diabetes* (1965), *14*, 579-583.

196. - Stuart, Stevenson. — In : Textbooks of pediatrics. — Nelson (W.E.), édit., Philadelphia, 1959, 7[e] éd., p. 50 à 61 - reproduit in Tables scientifiques. Geigy, édit. (1963), 6[e] édit., 629-633.

197. - Swan (D.L.), Davidson (P.), Albrinck (M.J.). — Effect on simple and complex carbohydrates on plasma non esterified fatty acids, plasma sugar and plasma insulin during oral carbohydrate tolerance tests. — *Lancet* (1966), *1*, 60-63.

198. - Taylor (K.W.). — Serum insulin in early cases of severe diabetes. — *Brit. Med. Journ.* (1963), *1*, 511-513.

199. - Then-Berg (M.). — The genetic aspect of diabetes mellitus. — *Journ. of Amer. Med. Assoc.* (1932), *112*, 1091.

200. - Travia (L.). — Les altérations métaboliques dans la pathogénèse du diabète. — *Le Diabète* (1956), *4*, 249-255.

201. - Tucker (J.), Trethewey (J.), Stewart (G.A.), Neville (R.W.), Hanley (T.). — Insulin sensivity and carbohydrate metabolism of rats with hypothalamic obesity. — *Journ. of Endocr.* (1965), *33*, 437-446.

202. - Turner (D.S.), MacIntyre (N.). — Stimulation by glucagon of insulin release from rabbit pancreas *in vitro*. — *Lancet* (1966), *1*, 351-352.

203. - Unger (R.H.), Madison (L.L.). — The intravenous tolbutamide response test in the diagnosis of mild diabetes. — *Annals New York Acad. Sci.* (1958), *74*, 666-671.

204. - Unger (R.H.), Eisentraut (A.M.), Madison (L.L.). — The effects of total starvation upon the level of circulating glucagon and insulin in man. — *Journ. of Clin. Invest.* (1963), *42*, 1031-1039.

205. - VAGUE (J.). — La différenciation sexuelle humaine, ses incidences en pathologie (1953), 1 vol., 386 p. Paris, Masson, édit.

206. - VAGUE (J.). — The degree of masculine differenciation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. — *Amer. Journ. of Clin. Nutr.* (1956), *4*, 20-34.

207. - VAGUE (J.). — De la surcharge adipeuse au diabète commun de l'adulte. — *Presse Méd.* (1957), *65*, 637-639.

208. - VAGUE (J.). — Los cuatro estados pancreaticos de la diabetes por obesidad androide. — *Rev. Iber. Endocr.* (1960), *7*, 27-42.

209. - VAGUE (J.), SIMONIN (R.), CODACCIONI (J.L.), GARRIGUES (J.L.), ROUX (G.). — Les frontières entre les obésités et l'hypercorticisme du syndrome de Cushing. — IX[e] Congr. Naz. di Endocr. Pisa, Italia (1961).

210. - VAGUE (J.), CODACCIONI (J.L.), COULOMB (J.), TEITELBAUM (M.), MATTHYS (G.), FROMENT (G.). — Influence de la cure d'amaigrissement sur l'évolution du diabète gras. Relations avec les antécédents familiaux, le degré de surcharge pondérale et la répartition graisseuse. — *Le Diabète* (1962), *10*, 117-124.

211. - VAGUE (J.), CODACCIONI (J.L.), VAGUE (Ph.). — Quelles sont les modalités de l'hyperinsulinisme prédiabétique ? — Journ. ann. Diab. Hôtel-Dieu. Flammarion, édit., Paris (1964), *5*, 125-138.

212. - VAGUE (J.), DEPIEDS (R.), SIMONIN (R.), VAGUE (Ph.), BŒUF (G.), GRISOLI (J.), PAYAN (H.), MARCHISIO (J.). — L'insuline du sang et de la tumeur dans les nésidioblastomes. A propos d'un cas personnel. — *Marseille Méd.* (1965), *102*, 293-305.

213. - VAGUE (J.), CODACCIONI (J.L.), TEITELBAUM (M.), VAGUE (Ph.), BERNARD (P.J.), BOYER (J.). — Clinical and biological peculiarities of diabetogenic obesities. — Proc. II[e] Int. Congress Endocr. (1964), Excerpta Med. found. Int. Congr. Serie *83*, 977-980.

214. - VAGUE (J.), DEDIEDS (R.), CODACCIONI (J.L.), VAGUE (Ph.), BŒUF (G.). — Variations comparées de l'insulinémie et de la glycémie au cours du test à la tolbutamide chez 29 sujets. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, (1965), *116*, 1367-1381.

215. - VAGUE (J.), DEPIEDS (R.), CODACCIONI (J.L.), VAGUE (Ph.), BŒUF (G.), LEROY (C.). — Données actueles sur l'insulinémie dans les obésités. — Probl. actuels Endocr. Nutr. Expansion, édit. (1966), *7*, 269-283.

216. - VAGUE (Ph.), DEPIEDS (R.), BŒUF (G.), CODACCIONI (J.L.), VAGUE (J.). — Note sur quelques cas de discordances entre la glycémie et l'insulinémie lors du test au tolbutamide. — *Le Diabète* (1965), *13*, 247-253.

217. - VAGUE (Ph.), DEPIEDS (R.), BŒUF (G.), CODACCIONI (J.L.), LEROY (C.), VAGUE (J.). — Réponse insulinémique et glycémique à la tolbutamide intraveineuse. Appréciation de l'efficacité de l'insuline chez les obsèses. — *Ann. Endocr.* (1966), sous presse.

218. - VALLANCE-OWEN (J.), HURLOCK (B.). — Estimation of plasma insulin by the rat diaphragm method. — *Lancet* (1954), *1*, 68.

219. - VALLANCE-OWEN (J.), HURLOCK (B.), PLEASE (N.W.). — Plasma insulin activity in diabetes mellitus, measured by the rat diaphragm technique. — *Lancet* (1955), *2*, 583-587.

220. - Vallance-Owen (J.), Joplin (G.F.), Fraser (R.). — Tolbutamide control of diabetes mellitus, clinical responsiveness and insulin reserve. — *Lancet* (1959), *2*, 584-586.

221. - Vallace-Owen (J.), Dennes (E.), Campbell (P.N.). — Insulin antagonism in plasma of diabetic and normal subjects. — *Lancet* (1958), *2*, 336-338.

222. - Vallance-Owen (J.), Dennes (E.), Campbell (P.N.). — The nature of insulin antagonist associated with albumin. — *Lancet* (1958), *2*, 696-697.

223. - Vallance-Owen (J.), Lilley (M.D.). — Insulin antagonism in the plasma of obese diabetics and prediabetics. — *Lancet* (1961), *1*, 806-807.

224. - Vallance-Owen (J.). — Diabetes mellitus causation. — *Proc. Roy. Soc. Med.* (1962), *55*, 207-210.

225. - Vallance-Owen (J.), Ashton (W.L.). — Inheritance of essential diabetes mellitus from studies of synalbumin antagonism. — *Diabetes* (1963), *12*, 356 (abstract).

226. - Vallance-Owen (J.). — Insulin antagonism. — In « Nature and treatment of diabetes ». Liebel and Wrenshall, édit. Excerpta Med. Found. New York (1965), 340-353.

227. - Volk (B.V.), Lazarus (S.S.). — On the relationship of pancreatic vascular lesions to the pathogenesis of maturity onset diabetes. — IV[e] Congres Féd. Intern. Diabète, Genève (1961). Demole, édit., 74-76.

228. - Wallace (L.C.), Basset (J.M.). — Effect of sheep growth hormone on plasma insulin concentration in sheep — *Metabolism* (1966), *15*, 95-97.

229. - Welborn (T.A.), Rubenstein (A.H.), Haslam (R.), Fraser (R.). — Normal insulin response to glucose. — *Lancet* (1966), *1*, 280-283.

230. - Westermeyer (V.W.), Raben (M.S.). — Fall in blood sugar from anterior pituitary extract. — *Endocr.* (1954), *54*, 173-180.

231. - Wilkerson (H.L.C.). — Diagnosis oral glucose tolerance tests. In Diabetes mellitus. Diagnosis and treatment. — Danowski, édit. (1964), 31-34.

232. - Wrenshall (G.A.), Bogoch (A.), Ritchie (R.C.). — Extractable insulin of pancreas ; correlation with pathological and clinical finding in diabetic and non diabetic cases. — *Diabetes* (1952), *1*, 87-105.

233. - Yalow (R.S.), Black (H.), Villazon (M.), Berson (S.A.). — Comparison of plasma insulin levels following administration of tolbutamide and glucose. — *Diabetes* (1960), *9*, 356-362.

234. - Yalow (R.S.), Berson (S.A.). — Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. — *Journ. of Clin. Invest.* (1960), *39*, 1157-1175.

235. - Yalow (R.S.), Berson (S.A.). — Plasma insulin concentration in non diabetic and early diabetic subjects. — *Diabetes* (1960), *9*, 254-260.

236. - Yalow (R.S.), Berson (S.A.). — Immunoassay of plasma insulin in man. — *Diabetes* (1961), *10*, 339-344.

237. - Yalow (R.S.), Berson (S.A.). — Dynamic of insulin secretion in hypoglycemia. — *Diabetes* (1965), *14*, 341-349.

238. - Yalow (R.S.), Glick (S.M.), Roth (J.), Berson (S.A.). — Plasma insulin and growth hormone levels in obesity and diabetes. — *Annals New York Acad. Sci.* (1965), *131*, 357-373.

239. - Zahnd (G.R.). — Régulation du métabolisme des hydrates de carbone et acides gras non estérifiés. — Journ. Ann. Diab. de l'Hôtel-Dieu. Flammarion, édit., Paris (1963), *4*, 129-38.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 5

Méthodes de dosage de l'insuline 6

Insulinémie et insulinosécrétion 9

CHAPITRE I^er^. — **Méthodes, sujets explorés** 11

1. Les épreuves de stimulation de l'insulino-sécrétion 11
2. Les dosages 12
3. Sujets explorés 12

CHAPITRE II. — **L'insulinémie chez le sujet normal** 17

1. Valeurs basales 17
2. Stimulation de l'insulino-sécrétion 17
3. Résultats personnels 25

CHAPITRE III. — **L'insulinémie dans le diabète** 27

I. Dans les différentes formes cliniques de diabète 29

A) Diabète maigre 29

B) Diabète gras 37

C) Diabètes d'étiologie particulière 46

1° Dans l'acromégalie 46

2° Dans le syndrome de Cushing 50

3° Diabète lipoatrophique 53

4° Diabète rénal 57

D) Diabète et hypoglycémie 59

II. Types d'anomalies de la sécrétion pancréatique 63

Les diabètes insulino prives 63

Les diabètes à sécrétion d'insuline élevée 64

CHAPITRE IV. — **L'insulinémie dans les obésités sans diabète** 65

1. Résultats personnels 67
2. Interprétation 69
3. Effets de la réduction pondérale 71

Chapitre V. — **Etude de différents facteurs associés à l'hyperinsulinisme chez les obèses** 77
1. Moyens d'étude 78
2. Résultats 83
3. Discussion 91
A) Relation avec le poids et l'excès de poids 93
B) Relation avec le diabète 93
C) Relation avec la constitution androïde 101
D) Relation avec l'hypercortisolisme 102
E) Relation avec le taux des acides gras libres plasmatiques 105
F) Relation avec le taux d'hormone somatotrope 106

Résumé et Conclusions 109

Bibliographie 113

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.